

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología III
(Medicina y Cirugía Bucofacial)



**LESIONES ORALES EN PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENALES Y FACTORES
ASOCIADOS A SU APARICIÓN**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Rosa María López-Pintor Muñoz

Bajo la dirección de los doctores
Gonzalo Hernández Vallejo
Lorenzo de Arriba de la Fuente
Amado de Andrés Belmonte

Madrid, 2008

- **ISBN: 978-84-692-0135-0**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III**



TESIS DOCTORAL

**LESIONES ORALES EN PACIENTES
TRASPLANTADO RENALES Y FACTORES
ASOCIADOS A SU APARICIÓN**

ROSA M^a LÓPEZ-PINTOR MUÑOZ

2007

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EL TRASPLANTE RENAL	3
1.1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL	4
1.1.2. ASPECTOS LEGALES DE LA DONACIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS	11
1.1.3. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE RENAL	12
1.1.4. RECEPTORES Y DONANTES DE TRASPLANTE RENAL	16
1.1.5. TIPOS DE TRASPLANTE RENAL	19
1.1.6. INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE	21
1.1.6.1. Antígenos de Histocompatibilidad y otros aloantígenos	22
1.1.6.2. Linfocitos T: Tipos y mecanismo de activación	26
1.1.6.3. Estudio inmunológico del donante y receptor de trasplante renal. Tipos de rechazo	32
1.1.7. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL	38
1.1.7.1. Corticosteroides	41
1.1.7.2. Azatioprina	43
1.1.7.3. Ciclosporina A	44
1.1.7.4. Tacrolimus	48
1.1.7.5. Sirolimus	50
1.1.7.6. Micofenolato Mofetil	52
1.1.7.7. Otros inmunosupresores	53
1.1.7.8. Protocolos de Inmunosupresión	54
1.1.7.9. Cuidados del paciente tras el trasplante renal	55
1.2. LESIONES ORALES EN EL TRASPLANTADO RENAL	57
1.2.1. LESIONES ORALES ANTES DEL TRASPLANTE DE RIÑÓN	58
1.2.2. LESIONES ORALES DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE RIÑÓN	61
1.2.2.1. Infecciones orales	64
1.2.2.1.1. INFECCIONES FÚNGICAS	65
1.2.2.1.2. INFECCIONES POR VIRUS	70
1.2.2.1.3. INFECCIONES POR BACTERIAS	81

1.2.2.2.	Leucoplasia Vellosoa.....	83
1.2.2.3.	Ulceraciones bucales	86
1.2.2.4.	Agrandamiento gingival	88
1.2.2.4.1.	FARMACOLOGÍA DE LA CICLOSPORINA A (ver apartado 1.1.7.3)	88
1.2.2.4.2.	FARMACOLOGÍA DE LOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO 89	
1.2.2.4.3.	PREVALENCIA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.....	91
1.2.2.4.4.	LOCALIZACIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.....	93
1.2.2.4.5.	CRONOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL	93
1.2.2.4.6.	HISTOPATOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.....	94
1.2.2.4.7.	PATOGENIA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.....	94
1.2.2.4.8.	TRATAMIENTO DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.....	104
1.2.2.5.	Neoplasias.....	106
1.2.2.6.	Otras lesiones.....	113
2.	<i>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</i>	115
3.	<i>HIPÓTESIS DE TRABAJO</i>	125
4.	<i>MATERIAL Y MÉTODO</i>	129
4.1.	ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG)	132
4.1.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	132
4.1.1.1.	Estudio de prevalencia de lesiones orales (no AG).....	132
4.1.1.2.	Estudio de lesiones orales (no AG) previas a la exploración oral.....	132
4.1.2.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	133
4.1.2.1.	Selección grupo estudio.....	133
4.1.2.2.	Selección grupo control.....	134
4.1.3.	METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA	135
4.1.3.1.	Variables de estudio.....	135
4.1.3.2.	Estudio de la mucosa oral.....	137

4.1.3.3.	Diseño estadístico.	139
4.1.3.3.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	139
4.1.3.3.2.	ANÁLISIS INFERENCIAL	141
4.2.	ESTUDIO DE PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN PACIENTES	
	TRASPLANTADOS RENALES QUE TOMAN CsA Y BCC	144
4.2.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	144
4.2.2.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	144
4.2.3.	METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA	145
4.2.3.1.	Variables de estudio	145
4.2.3.2.	Metodología.	146
4.2.3.3.	Determinación del índice de AG	146
4.2.3.4.	Clasificación de la muestra.	147
4.2.3.5.	Diseño estadístico.	148
4.2.3.5.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	148
4.2.3.5.2.	ANÁLISIS INFERENCIAL	149
5.	RESULTADOS	151
5.1.	ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG)	154
5.1.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES COMUNES AL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL	155
5.1.2.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES ESPECÍFICAS DEL GRUPO ESTUDIO	158
5.1.3.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL DEL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LESIONES ORALES (NO AG)	163
5.1.4.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL DEL ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG) PREVIAS A LA EXPLORACIÓN ORAL	179
5.2.	PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN PACIENTES TRASPLANTADOS	
	RENALES QUE TOMAN CsA Y BCC	189

5.2.1. RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIO.....	190
5.2.2. RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG	192
6. DISCUSIÓN	199
6.1. ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG)	202
6.2. ESTUDIO DE PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN TRASPLANTADOS RENALES QUE TOMAN CSA Y BCC.....	233
7. CONCLUSIONES.....	241
8. BIBLIOGRAFÍA.....	245

Este trabajo está dentro del proyecto de investigación “Lesiones Orales en Pacientes Trasplantados de Riñón” de la Universidad Complutense de Madrid dirigido por el Prof. Dr. Gonzalo Hernández Vallejo y financiado por la Fundación Mutua Madrileña Automovilística (Nº Proyecto 5250425)

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES

Parte de los resultados de esta Tesis Doctoral han sido presentados y/o publicados en diversos Congresos Nacionales e Internacionales:

- Póster “Oral cancer in Kidney transplant recipients. A cross-sectional and retrospective study”. López-Pintor RM, Hernández G, de Andrés A, Morales JM, Rivera B, Arriba L. 10th Internacional Congress on Oral Cancer 19th-24th April 2005. Island of Crete, Greece, Creta Maris conference Centre.
- “Oral cancer in Kidney transplant recipients. A cross-sectional and retrospective study”. López-Pintor RM, Hernández G, de Andrés A, Morales JM, Rivera B, Arriba L. Oral Oncol 2005; 1:167 (Abstract).
- Comunicación Oral “Infecciones Fúngicas Orales en Pacientes Trasplantados renales. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Rivera B, Díaz M, Delgado E. VII Congreso de la Sociedad Española de Odontoestomatología para el minusválido y Pacientes Especiales. Madrid 18 y 19 de noviembre 2005.

- Póster “Amlodipine and Nifedipine used with Cyclosporine induce different effects on gingival overgrowth”. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, de Vicente JC, de Andrés A, Rivera B, Díaz M. Congreso Europeo de Periodoncia “Europerio 5”. Madrid 29 y 30 de Junio y 1 Julio 2006.
- “Amlodipine and Nifedipine used with Cyclosporine induce different effects on gingival overgrowth”. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, de Vicente JC, de Andrés A, Rivera B, Díaz M. J Clin Periodontol 2006;33:80 (Abstract).
- Póster “Oral lesions in Renal Transplant Recipients”. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, de Andrés A, Rivera B. Congreso Europeo de Medicina Oral “European congress of Oral Medicine” Zagreb (Croacia) 31 de Agosto y 1-2 de Septiembre 2006.
- “Oral lesions in Kidney transplant recipients”. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Rivera B, De Vicente JC, De Andrés A, Díaz M. Oral Dis 2006;12:29 (Abstract).
- Póster “Oral cancer in Kidney transplant recipients”. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Alonso B, Andrés A, Rivera B. International Symposium Advances in oral Cancer. Leioa (Vizcaya), España, 2-3 Noviembre 2006.
- Comunicación Oral “Increased oral cancer risk after renal transplantation”. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Alonso B, Rivera B, Acosta M, Delgado E, de

- Andrés A. First World Congress of the International Academy of Oral Oncology. Amsterdam (Holanda), 17-20 Mayo 2007.
- “Increased oral cancer risk after renal transplantation”. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Alonso B, Rivera B, Acosta M, Delgado E, de Andrés A. Oral Oncol 2007; 2:112 (Abstract).
 - Póster “Agrandamiento Gingival y Palatino Severo debido al tratamiento con Ciclosporina A y Amlodipinio. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, García I, Rubio L, Martín E, Alonso B, de Andrés A. VII Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal. IX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Oral. Barcelona 11-13 Octubre 2007.
 - “Agrandamiento Gingival y Palatino Severo debido al tratamiento con Ciclosporina A y Amlodipinio”. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, García I, Rubio L, Martín E, Alonso B, de Andrés A. Avances en Odontoestomatología 2007;23;5: 256 (Abstract).
 - Comunicación Oral “Prevalencia de Infecciones Orales Víricas en Pacientes Trasplantados Renales”. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, Alonso B, de Andrés A, de Vicente JC. VII Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal. IX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Oral. Barcelona 11-13 Octubre 2007.

- “Prevalencia de Infecciones Orales Víricas en Pacientes Trasplantados Renales”.
López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, Alonso B, de Andrés A, de Vicente JC. Avances en Odontoestomatología 2007;23;5:298 (Abstract).
- Póster "Infecciones Orales víricas en pacientes trasplantados renales". López-Pintor Muñoz RM, Hernández Vallejo G, de Arriba de la Fuente L, Andrés Belmonte A, Morales Martinez E, Alonso Alvarez B. Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes. Madrid 15-16 Noviembre 2007.
- Póster "Infecciones Orales fúngicas en pacientes trasplantados renales". López-Pintor Muñoz RM, Hernández Vallejo G, de Arriba de la Fuente L, Andrés Belmonte A, Morales Martinez E, Alonso Alvarez B. Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes. Madrid 15-16 Noviembre 2007.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL TRASPLANTE RENAL

Hablar de trasplante en términos científicos obliga a situarse en los primeros años del siglo XX y, más concretamente, en los años cincuenta; desde este momento han sido considerados una opción de tratamiento, ya que el trasplante es, desde esas fechas, el relato de una aventura apasionante y su desarrollo y materialización uno de los mayores avances conseguidos este siglo en el campo de la Medicina.

El trasplante es una actividad multidisciplinar que involucra a un gran número de profesionales sanitarios y no sanitarios en cada proceso de donación e inserción de órganos, pero lo fundamental es que se apoya y exige un principio de solidaridad; de nada sirven técnicas, instalaciones, equipos, coordinación y esfuerzos, si la decisión de una persona o de sus descendientes no facilita, de modo altruista y desprendido, el órgano o los órganos que otro ser humano necesita.

Los avances conseguidos en los trasplantes han proporcionado una mayor supervivencia y una mejora en la calidad de vida de los pacientes que los reciben. Así, los pacientes con insuficiencia renal disponen actualmente de una opción de tratamiento sustitutivo que les puede deparar una espectacular mejora en su calidad de vida. Esto repercute en la odontología, puesto que este tipo de pacientes pueden verse en las consultas dentales demandando tratamientos odontológicos con una mayor frecuencia. Por ello, es importante conocer las lesiones orales que suelen aparecer en este tipo de pacientes, la mayoría producidas por el tratamiento inmunosupresor, y también las consideraciones que debemos tener a la hora de tratarlos en el gabinete odontológico.

1.1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL

Garantizar o mejorar la calidad de vida de un ser humano gracias a la sustitución de uno de sus órganos destruidos por otro sano, extraído de otro individuo muerto o vivo, representa según Küss, la epopeya más apasionante de la ciencia médica de nuestro siglo.¹⁻

³ Ya en las civilizaciones más antiguas, como la egipcia y la grecolatina, la mitología muestra cómo el hombre imaginaba modificaciones de la morfología, la estructura y el comportamiento de su cuerpo.²

A las religiones grecorromanas siguió la era cristiana; los mitos y las leyendas darán paso a los milagros que se nutrirán de la imaginación, pero de una imaginación racional. El milagro más célebre, en este aspecto, fue el milagro de San Cosme y San Damián, relatado por el arzobispo de Génova, Jacques de Vorágine, en el Siglo XIII. Félix, Papa, el octavo después de San Gregorio, erigió una bella iglesia en Roma en honor a San Cosme y San Damián. En esta iglesia existía un hombre que servía a los santos mártires, al que un cáncer había devorado la pierna. Lo que ocurrió fue que mientras este hombre dormía aparecieron San Cosme y San Damián y le cambiaron su pierna dañada por la de un etíope recién sepultado. En el mundo de la medicina, les valió a San Cosme y San Damián, médicos de oficio, el ser designados patrones de los médicos y de los cirujanos y el estar siempre presentes en el frontón de numerosas facultades de Medicina.²

En el Siglo XVIII comienzan a realizarse los primeros injertos en animales. Duhamel du Monceau, naturalista y fisiólogo, realizó con éxito en 1749 un injerto de espolones extraídos de pollos jóvenes en la cresta del mismo y de otro animal. John Hunter, padre de la “cirugía británica científica” realizó en 1767 experimentos en los que implantó dientes

en la cresta de los gallos. Posteriormente implantó con éxito dientes extraídos de un cadáver a un hombre vivo.²

Durante el siglo XIX, se demostró a nivel celular que los glóbulos rojos siguen viviendo en un plasma extraño. A escala tisular, se observó que el frío favorecía la conservación del órgano al disminuir su metabolismo. A nivel biológico se observaron dos factores que favorecían el éxito de trasplante, uno de ellos fue el grado de parentesco entre donante y receptor y el otro fue cómo la edad muy temprana del donante favorecía los resultados del éxito. La “inmunología del trasplante” había comenzado.²

En los umbrales del siglo XX, se habían reunido ya muchas condiciones para que el trasplante tisular se ampliara al trasplante de órganos, con la esperanza de sustituir un órgano enfermo para garantizar la vida del individuo. El trasplante de riñón será el primero en realizarse con éxito.²

La cirugía vascular fue fundamental en el “arranque” del trasplante, al mismo nivel que la inmunología. La “Escuela Lionesa”, dirigida por Mathie Jaboulay y Alexis Carrel iba a tener un papel pionero en la cirugía vascular describiendo las técnicas de anastomosis vasculares que se utilizarían posteriormente en los trasplantes.²

Prácticamente todas las vísceras serán trasplantadas en el animal pero el riñón será seleccionado como modelo debido a varias razones: su dualidad permitía la extracción de un riñón, siendo suficiente para la vida el riñón restante; el calibre importante de sus vasos, propicio a las anastomosis vasculares y la vía excretora, el uréter, permitía apreciar la función del riñón por la emisión y el análisis de la orina.²

Los primeros trasplantes renales en animales fueron realizados por Emerich Ullmann y Alexis Carrel en 1902; en los dos casos se colocaron injertos renales en el cuello de dos perros. Alexis Carrel conseguirá en 1908 realizar un autotrasplante renal que marcará un

hito en esta época, que iba a garantizar al animal, una perra, por primera vez, una supervivencia de varios años.²

Es a Mathie Jabulay a quien corresponde el mérito de haber intentado la aplicación de un injerto renal en el hombre. En 1906 injerta el riñón de un cerdo en el codo de una mujer con síndrome nefrótico. El injerto tuvo que extraerse al tercer día por falta de función y al realizar el examen histológico se observaron coágulos en los vasos. Posteriormente, Jabulay lo intentaría de nuevo injertando el riñón de una cabra a una mujer con un nuevo fracaso. Urgen y Schonstadt realizaron también trasplantes utilizando riñones de monos, en los dos casos los injertos no funcionaron.²

De los trasplantes realizados hasta esta fecha se dedujo que se podía implantar y revascularizar un órgano con las anastomosis vasculares y que un riñón privado de sus nervios (cortados al realizar la extracción del riñón) seguía funcionando. También el estudio de la evolución del injerto puso de manifiesto diferencias en el grado de tolerancia según el origen del injerto: varios años en el caso del autotrasplante, días o meses en el caso del homotrasplante y nula o varias horas para el heterotrasplante. J. B Murphy en el Rockefeller Centre 1912-1914 fue el científico que aportó el mayor número de argumentos a favor de la “Inmunología del trasplante” y persuadió de que “los esfuerzos de investigación debían dirigirse a los métodos biológicos que interferían con las reacciones del organismo frente al tejido extraño”.²

El primer trasplante renal entre humanos se realizó en 1933 en Kherson por Voronoy. Se utilizó el riñón de cadáver humano para tratar a una mujer de 26 años ingresada por coma urémico debido a una ingestión de sublimado de mercurio. Al realizar el trasplante se conocía la incompatibilidad eritrocitaria entre el donante y el receptor, y la paciente falleció a los cuatro días del trasplante. Posteriormente se realizaron trasplantes entre

humanos en 1947 por Brigham en Boston y en 1950 por Lawler en Chicago, este último trasplante fue el primer caso de un trasplante abdominal humano con restablecimiento de los circuitos vasculares y urinarios naturales que acabará fracasando como los anteriores.²

En 1951, en París, Dubost y Oeconomos y el grupo de Servelle y Rougelle realizan dos homotrasplantes que fracasan. Küss realiza ese mismo mes el primer trasplante de “donante vivo” con un riñón disponible extraído por motivos terapéuticos que tampoco funcionó. Se realizan, ese mismo año, nuevos intentos en Europa, Estados Unidos y Canadá sin éxito.²

Tras el fracaso en 1952 de un trasplante de una madre a su hijo realizado por Vaysse y Oeconomos en París y los resultados de los injertos de piel se llega a la conclusión de que “sólo podían ser seleccionados, como terreno racional para una sustitución de riñón, los gemelos univitelinos al ser de la misma constitución genética”. El resultado no se hará esperar y en 1954 se lleva a cabo el primer trasplante renal exitoso entre dos gemelos univitelinos. El trasplante fue realizado por el equipo de Moore, Murray, Merrill y Harrison de Boston tras realizar muchas investigaciones (grupos sanguíneos, injertos de piel cruzados con verificaciones histológicas...) para verificar la viabilidad del caso.^{2,4}

A partir de los primeros años de la década de los sesenta comienza a plantearse por los investigadores que puesto que la compatibilidad total o parcial del injerto con el receptor era lo que determinaba el éxito del trasplante, una posible solución para evitar el rechazo, aparte de la histocompatibilidad, podría ser inhibir la reacción natural de defensa del organismo contra el tejido extraño, es decir la inmunosupresión. A partir de este momento los ensayos van a ir encaminados al conocimiento y definición de los mecanismos que están involucrados en el rechazo, que han ayudado al estudio de la inmunología.²

En 1959, en Boston primero, por el equipo de Murray, Merrill y Harrison, y en el Hospital Necker de París después, por el equipo de Jean Hamburger tienen lugar los dos primeros éxitos de trasplante renal entre gemelos bicigóticos previa inmunosupresión. A los receptores se les irradió previamente con dosis subletales y posteriormente se les administraron corticoides. Ambos pacientes vivieron más de 20 años. Posteriormente en 1960 se consiguen realizar con éxito trasplantes renales en ausencia de gemelaridad, se utilizó también en estos casos irradiación total pretrasplante y corticoides.²

En 1954, a la vez que se inicia la irradiación, comienza la experimentación animal con fármacos inmunosupresores. Se prueban muchos fármacos como el Metotrexate, la Ciclofosfamida, los corticoides, la Actinomicina, la Azaserina, pero sobre todo las tiopurinas. En 1960, R. Calne comienza sus investigaciones utilizando Azatioprina en trasplantes renales entre animales. En 1962 se realiza el primer trasplante exitoso entre humanos sin realizar irradiación y mantenido con corticoides y Azatioprina. Los resultados positivos de R. Calne hacen que la irradiación sea abandonada.²

A partir de 1962 surge el avance técnico de la hemodiálisis, creándose centros de depuración crónica. A su vez, se estudia la posibilidad de constituir “grandes grupos de potenciales receptores”, porque “cuanto mayor sea el pool más fácil será encontrar un receptor compatible y prepararlo para la operación en un plazo muy corto de tiempo”. El trasplante renal tenía su realización programada y se convertirá en una realidad a partir de 1966. Entre 1964 y 1968 se afianza el término de muerte cerebral o “coma sobrepasado”, que tuvo un papel capital en el trasplante de órganos. La posibilidad de extracción “a corazón latiente” va a revolucionar el trasplante renal y a permitir en poco tiempo el de otros órganos. Pronto se demostrará que un órgano extraído de un cadáver puede igualar en

calidad al de un donante vivo. Este avance será decisivo, pero no ocurrió sin problemas desde el punto de vista legal.²

En 1967 se comienzan a usar las globulinas antilinfocitarias y los congresos realizados tratan el importante papel del tipaje del HLA (Antígenos leucocitarios humanos), relacionando una mejor evolución clínica con una buena correlación del tipaje HLA.²

La aparición en 1976 de la Ciclosporina A (CsA) marca el hito, quizá más importante, en la historia del trasplante. El nuevo fármaco demuestra ser el agente inmunosupresor más importante y menos tóxico descubierto hasta la fecha. Jean Francis Borel del Laboratorio Sandoz y Roy Calne de Cambridge lo ensayan y lo introducen en clínica en 1979. Sus efectos secundarios serán obviados a partir de 1982 siendo adoptado a nivel mundial desde entonces en los protocolos de trasplantes asociado o no a los fármacos ya conocidos, con respuestas espectaculares de supervivencia del injerto.^{5,6}

Posteriormente, se han descubierto nuevos inmunosupresores como el FK-506 o Tacrolimus, el Micofenolato Mofetil, el Sirolimus y el Everolimus, actualmente utilizados en el trasplante renal.

El trasplante comienza su camino en España durante la década de los sesenta, cuando más concretamente pasado el año 1965 cuatro médicos, de una forma casi heroica, hacen posible los primeros trasplantes de riñón con éxito en nuestro país. Eran los doctores Gilvernet, Caralps, Alférez y Hernando. Los dos primeros del Hospital Clinic de Barcelona; los segundos, de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. La donación y los trasplantes en España durante los años sesenta y setenta carecieron de regulación legal, lo que impedía un desarrollo integrado de estas terapéuticas. El acentuado interés por ordenar el asunto que demostraran tanto los profesionales como los enfermos renales, facilitó la promulgación de la Ley 30/1979 y el Real Decreto 426/1980 que

desarrollaba la ley de trasplantes. Dicha ley contempla como puntos fundamentales:⁷

1. El establecimiento de la llamada muerte encefálica como equivalente científico legal y ético de la muerte “clásica” del individuo.
2. El respeto a la voluntad del fallecido en cuanto a donar o no sus órganos.
3. La necesidad de que el diagnóstico de muerte se haga por un equipo de médicos independiente del equipo de trasplante.
4. El carácter altruista de la donación y la no comercialización de los órganos.
5. La garantía de anonimato del donante.
6. La aplicación de criterios médicos para la distribución de los órganos disponibles entre los enfermos en espera de los mismos.

Tras la promulgación de esta nueva ley se crearon equipos de trasplante renal por todo el país y equipos de donación en todos los grandes hospitales. A finales de los años ochenta, estaban ya iniciados los trasplantes de riñón, hígado, corazón y páncreas y cada vez se hacían trasplantes en más hospitales. La proliferación de los centros de diálisis convertía en nuevos candidatos a personas que antes simplemente hubieran fallecido durante la espera. Consecuentemente, crecía el número de candidatos sin que la oferta de donaciones lo hiciera en paralelo. En 1987, los trasplantes renales se redujeron en un 50% y la causa fue en parte un verdadero descenso de donantes, pero también fue debido a la apertura de nuevos centros de trasplante renal en otras comunidades, que desvió enfermos y órganos de Madrid a otros hospitales. A ello se unió el hecho de que la aparición de otros trasplantes distintos al renal exigía una dinámica completamente distinta. Cataluña tomó las riendas, y fue allí donde se estableció una oficina donde convergían las llamadas de los

hospitales que tenían donantes. En aquel centro estratégico se procedió a la distribución organizada de los órganos entre los equipos de trasplante y también se establecieron intercambios con el extranjero.⁷

A lo largo de 1989 y como consecuencia de las numerosas presiones de enfermos y profesionales se crea la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). La ONT nació impregnada de una intrínseca filosofía autonómica. Dentro de esta, parecía lógico potenciar la colaboración entre autonomías siguiendo criterios de proximidad geográfica y complementariedad. La organización de la coordinación se estructura en tres niveles, nacional, autonómico y hospitalario. Esta organización ha hecho que España esté a la cabeza mundial en cuanto a donaciones y trasplantes se refiere, siendo el país donde se realizan el mayor número de trasplantes por millón de habitantes.^{7,8}

1.1.2. ASPECTOS LEGALES DE LA DONACIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS

En España la legislación acerca de las donaciones de órganos avanzó muy rápidamente, lo que facilitó que nuestro país estuviera a la cabeza en el trasplante renal.

La legislación se encarga de regular, desde un punto de vista ético y legal, las decisiones que se toman, sobre todo con referente a la obtención de órganos para trasplante, y su distribución. Desde mediados de los sesenta, se vienen promulgando leyes al respecto en los diferentes países. Legislaciones que además son motivo de constante actualización a medida que avanza el progreso científico.²

En España los trasplantes están regulados por la siguiente legislación:^{7,9,10}

- Ley del 27-10-1979, número 30/1979 sobre extracción y trasplante de órganos.

- Ley 14-1986 General de Sanidad.
- Real Decreto 411/1996 del 1 de Marzo, por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos.
- Real Decreto 2070/1999 del 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.
- Ley Orgánica 15-1999 de protección de datos.
- Ley 41-2002 de Autonomía del paciente.
- Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin, Strasbourg, 24.1.2002.
- Ley 16-2003 de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.
- Ley 45-2003 que modifica la ley de reproducción asistida.
- Directiva 2004-23-CE de Tejidos.
- Real Decreto 176-2004 Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes.
- Orden 3685-2004 de bases reguladoras de las subvenciones para la donación y el trasplante.

1.1.3. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE RENAL.

Las tasas de donantes por millón de población (pmp) en nuestro país se han incrementado considerablemente desde finales de los años ochenta. Durante el año 2006 la cifra total de donantes de órganos en España fue de 1509 donantes, lo que supone una tasa

pmp de 33,8. Durante el año 2005, la tasa de donantes de órganos en España fue de 35,1 donantes pmp, cifra que duplicó la media de la Unión Europea y que superó en más de 10 puntos la tasa de donantes pmp de Estados Unidos. En la Tabla I se pueden observar las donaciones pmp durante el año 2004 por países.

En nuestro país, un 38% de los donantes son mayores de 60 años y más de la mitad de los trasplantes proceden de pacientes que han sufrido una hemorragia cerebral. El aprovechamiento de órganos de pacientes longevos, pacientes en asistolía y la estabilización de negativas familiares (20%) hace que cada año siga aumentando la tasa de donación.^{11,12}

PAÍS	TASA DONANTES ÓRGANOS PMP* 2004
Alemania	13,05
Grecia	6
Portugal	22,2
España	34,06
Estados Unidos	24,01
Francia	21
Inglaterra	13,08
Italia	21,1
Irlanda	22,1

Tabla I. Tasa donantes órganos por países pmp. Año 2004
* Donantes por millon de población

Los trasplantes renales son los trasplantes de órgano sólido más frecuentemente realizados en España, seguidos de los trasplantes hepáticos, cardiacos, pulmonares y pancreáticos (Tabla II).¹¹

TRASPLANTE	AÑO 2006
Trasplante renal	2157
Trasplante hepático	1051
Trasplante cardíaco	274
Trasplante pulmonar	169
Trasplante pancreático	94

Tabla II. Número de trasplantes de órgano sólido realizados en España. Año 2006.

Si analizamos las gráficas sobre la evolución de los trasplantes renales en España podemos observar que las cifras de trasplantados han aumentado considerablemente en los últimos años. Durante el año 2006 se realizaron 2157 trasplantes renales, cifra que nos sitúa a la cabeza mundial pmp de este tipo de trasplante (Figura 1).^{11,12}

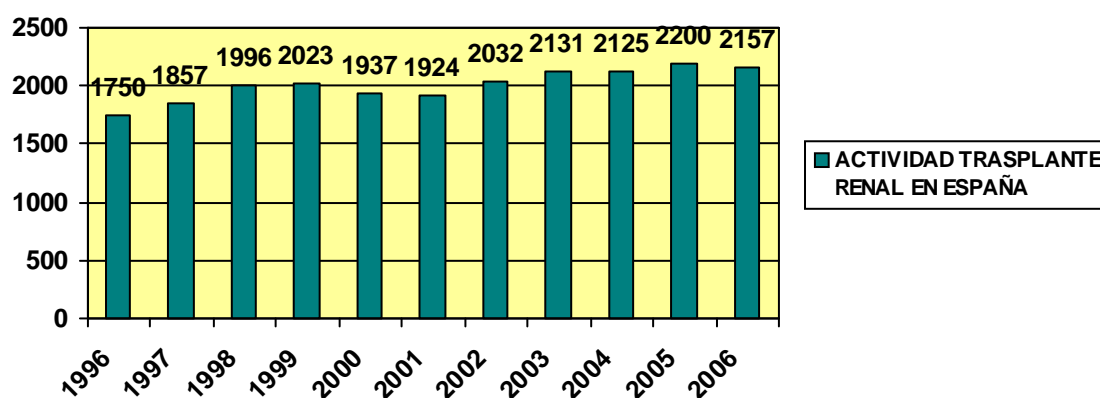


Fig 1. Evolución del trasplante renal en España. Año 2006.

También es frecuente la realización de trasplante páncreas-riñón, sobre todo en pacientes con patología diabética. Durante el año 2006 se realizaron 94 trasplantes pancreáticos, la mayoría asociados a trasplante renal.¹²

La actividad de trasplante renal en España, a diferencia de la mayor parte de los países que realizan este tipo de tratamiento, se realiza a expensas de los donantes cadáver. Del total de trasplantes renales realizados durante el año 2006 sólo 102 trasplantes del total de 2157 procedieron de donante vivo.¹¹

Madrid, junto con Cataluña, siempre ha estado a la cabeza de España en la realización de trasplantes renales. En la Tabla III se muestra el número de trasplantes renales realizados por Comunidades Autónomas durante el año 2006.¹²

CC.AA	Año 2006
Andalucía	369
Aragón	52
Asturias	66
Baleares	48
Canarias	103
Cantabria	43
Castilla La Mancha	32
Castilla y León	95
Cataluña	408
C. Valenciana	186
Extremadura	41
Galicia	112
Madrid	391
Murcia	50
Navarra	31
País Vasco	130

Tabla III. Trasplantes renales por Comunidades Autónomas. Año 2006.

El Hospital español en el que se realizaron más trasplantes renales durante el año 2006 fue el *Hospital Doce de Octubre* de Madrid, donde durante ese año se realizaron 147 trasplantes renales.¹¹ Este hospital ha sido el escogido para obtener la muestra de nuestro grupo estudio.

La esperanza media de un injerto renal de cadáver implantado en 1988 era de 7,9 años, la de un injerto implantado en 1996 pasó a ser de 13,8 años (un incremento del 75%). Cuando se ajustan las esperanzas medias después de eliminar los casos de muerte con injerto funcionando, las cifras calculadas son 11 y 19,5 años respectivamente (incremento del 77%). Muchos de los pacientes que pierden su injerto se consideran de nuevo candidatos a trasplante, siendo el fracaso del injerto una causa creciente de entrada en lista de espera, así entre un 18-21% de los pacientes en lista de espera de trasplante renal han tenido injertos previos.^{12,13} Los datos de la ONT muestran cómo en España durante el año 2005 había 19565 pacientes trasplantados renales y 21385 pacientes en diálisis, de los pacientes en diálisis, 4152 (20,5%) estaban en lista de espera renal y de ellos, 410 (9,4%) hiperinmunizados ya que habían recibido un trasplante renal previo.⁷

El trasplante renal es por tanto en España una terapéutica bien establecida y organizada en todos los hospitales acreditados para la actividad de donación, extracción y trasplante. La principal limitación para su total desarrollo sigue siendo hoy en día la escasez de órganos.

1.1.4. RECEPTORES Y DONANTES DE TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la **Insuficiencia Renal Crónica (IRC)**. En comparación con la diálisis mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad

de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, no todos los enfermos con IRC pueden recibir un trasplante renal; en muchos casos se requiere cirugía o medidas intervencionistas previas a su inclusión en la lista de espera de trasplante renal.^{1,14}

Las enfermedades que más frecuentemente causan IRC son la diabetes, la glomerulonefritis, la hipertensión arterial, la nefropatía intersticial, la poliquistosis, las nefropatías de etiología no filiada, la nefrotoxicidad por drogas y las nefropatías hereditarias.^{1,14}

Existen una serie de **contraindicaciones absolutas para ser receptor de trasplante renal**:¹⁴⁻¹⁶

- Cáncer en actividad.
- Infección activa aguda o crónica.
- Alto riesgo de no sobrevivir a la intervención.
- Expectativa de vida menor de 2 años.
- Psicopatía grave, crónica y no controlada.
- Infección VIH.

Además, existen otras **contraindicaciones relativas** en las que se requieren medidas diagnósticas y terapéuticas previas a la inclusión del enfermo en la lista de espera de trasplante renal como:¹⁴⁻¹⁶

- Edad mayor de 75 años.
- Cáncer previo, sin tiempo suficiente en remisión.
- Enfermedad vascular avanzada: coronaria, cerebral o periférica.
- Malformación o disfunción grave del tracto urinario.

- Drogadicción o etilismo (control estricto especializado mayor de 6 meses antes de la inclusión).
- Historia de incumplimiento terapéutico (control al menos 6 meses antes de la inclusión).
- Enfermedad de base activa (clínica o serológica).
- Alto riesgo de recurrencia de la enfermedad renal y pérdida del injerto.
- Hepatitis B con evidencia de replicación viral.
- Disfunción crónica severa: cardíaca, hepática o pulmonar (considerar trasplantes combinados).
- Trastorno grave de la coagulación (hemorrágico o trombogénico).
- Úlcera péptica en actividad.
- Retraso mental severo (individualizar según capacidad de seguir el tratamiento y apoyo socio-familiar).

Los donantes de cadáver en muerte encefálica son la principal fuente de riñones para trasplante. Su evaluación es imprescindible y ha de aportar la información suficiente para realizar el trasplante con las máximas garantías en cuanto a supervivencia del paciente y del injerto y calidad de vida del receptor. Existen pocas **contraindicaciones absolutas** para la **donación renal de donante cadáver**:¹⁶

- Padecer IRC.
- Sufrir una neoplasia metastatizante (con excepción de los tumores cutáneos no melanocíticos, neoplasia cerebral no invasiva y carcinoma cervical in situ).
- Seropositividad VIH.
- Grupo de riesgo VIH.

- Sepsis no controlada.
- Encefalitis de etiología desconocida.

La presencia de otros factores como riesgo de transmisión de enfermedades o características del donante o del órgano que influyan en el pronóstico del trasplante, son **contraindicaciones relativas**, y han dado lugar al confuso término de donante marginal, subóptimo o con criterios ampliados:¹⁶

- Edad límite (<5 ó >55 años).
- Historia de Hipertensión arterial o diabetes.
- Causa de la muerte (accidente cerebrovascular).
- Mecanismo de la muerte (asistolia).
- Infección crónica transmisible (hepatitis B y C).
- Otras infecciones.
- Anatomía macroscópica del injerto (múltiples vasos, ateromatosis de la arteria renal, riñón en herradura...).
- Perfil funcional (creatinina plasmática elevada y/o función renal disminuida).
- Otros (proteinuria, oliguria pre-extracción).

1.1.5. TIPOS DE TRASPLANTE RENAL

La existencia del sistema inmune adaptativo complica la sustitución de órganos o tejidos dañados mediante trasplante. En el intercambio de tejidos existen una serie de barreras genéticas entre donante y receptor. Según la relación genética entre donante y

receptor los trasplantes se pueden clasificar en autoinjertos, isoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos.¹⁷⁻²⁰

Un injerto trasplantado de un individuo a sí mismo es un **autoinjerto** y no será rechazado. El trasplante entre dos individuos genéticamente idénticos (por ejemplo, gemelos monocigóticos o clones) es un **isoinjerto**, que tampoco es rechazado puesto que el receptor y el donante expresan los mismos antígenos.¹⁷⁻²⁰

Un injerto trasplantado entre dos individuos genéticamente distintos, pero pertenecientes a la misma especie, es un **aloinjerto**. El trasplante alogénico renal es el más frecuentemente realizado. Ciertos antígenos expresados por el aloinjerto son diferentes a los del receptor y pueden ser reconocidos como extraños, lo que desencadena su rechazo por el receptor. Los aloinjertos en sitios inmunoprivilegiados, sin embargo, a menudo son aceptados, este es el caso del aloinjerto de córnea en el ojo. Los pacientes que reciben un aloinjerto, como son los trasplantados renales, necesitan tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto trasplantado.¹⁷⁻²⁰

El trasplante entre dos individuos pertenecientes a especies distintas es un xenotrasplante. El **xenoinjerto** es el tipo de injerto más rápidamente rechazado, por ello actualmente no es usado en seres humanos.¹⁷⁻²⁰

Centrándonos en el trasplante de riñón, los trasplantes renales que con más frecuencia se realizan en España son los trasplantes renales procedentes de **donante cadáver**. En general, son donantes cadáver todos aquellos individuos en situación de muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, anoxia cerebral o tumores benignos no metastatizantes. Cada vez es más frecuente considerar como donantes a los cadáveres en situación de *asistolia* tras reanimación cardiopulmonar sin éxito. A estos pacientes se les diagnostica muerte por el cese irreversible de las funciones

cardiorrespiratorias y este tipo de trasplante se realiza siempre que el centro tenga un protocolo específico para este tipo de donantes.^{1,14,21}

La **donación de vivo** continúa siendo una práctica muy poco frecuente en nuestro país, aunque los resultados del trasplante renal con donante vivo son superiores a los obtenidos con donante cadáver tanto a corto como a largo plazo. Las circunstancias que explican esos resultados son: la compatibilidad HLA entre los relacionados genéticamente, y en todos los casos una rigurosa selección de donantes y receptores, una alta tasa de función inicial y la menor incidencia de lesiones hemodinámicas, isquémicas o producto de la preservación que sufren los injertos procedentes de donante cadáver.^{1,14}

1.1.6. INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Hoy en día se acepta que el sistema inmune está compuesto por dos subsistemas: uno innato y otro adaptativo.²²⁻²⁴ El **sistema innato** da lugar a una respuesta inespecífica, actúa de forma inmediata y se basa en el reconocimiento de características comunes a muchos agentes patógenos, discriminando estas estructuras de las propias, aunque no proporciona una inmunidad de forma duradera. Los componentes fundamentales de la inmunidad innata son las células fagocíticas (como los neutrófilos y el sistema monocito-macrófago) y las proteínas que forman parte del sistema del complemento. La activación del sistema innato genera una respuesta inflamatoria con aumento del flujo sanguíneo local, activación de células endoteliales, aumento de permeabilidad vascular, activación de la coagulación y liberación de mediadores que contribuyen a eliminar los agentes patógenos.^{25,26}

Cuando los patógenos sobrepasan esta primera línea de defensa se desencadena una **respuesta inmunitaria adaptativa**, que se refiere a la respuesta frente a antígenos

específicos, genera células efectoras antígeno-específicas contra el agente agresor y células memoria que prevendrán sucesivos ataques del mismo agente.^{25,26}

Los linfocitos T son absolutamente esenciales en la inmunidad adaptativa, ya que contribuyen tanto a la regulación de la respuesta humoral como de las respuestas mediadas por células.^{22-24,27} En el trasplante de órganos se produce una respuesta inmunitaria muy específica frente a los antígenos expresados por las células trasplantadas extrañas.^{22,23}

La inducción de la respuesta adaptativa se inicia cuando el antígeno es captado por las células dendríticas inmaduras que residen en la mayoría de los tejidos. Estas células posteriormente migran a través de la linfa a los órganos linfáticos periféricos, donde se activan transformándose en células dendríticas maduras y convirtiéndose en células presentadoras de antígenos (CPA). Posteriormente, sufren una serie de cambios que las capacitan para activar los linfocitos (denominados linfocitos vírgenes) que se encuentran en los ganglios linfáticos.²⁸ Cuando se produce la interacción de un antígeno con un linfocito tiene lugar la activación, de manera que las células efectoras diferenciadas a partir de ese linfocito activado poseen receptores con una especificidad idéntica a las de los linfocitos de los que derivan.

1.1.6.1. Antígenos de Histocompatibilidad y otros aloantígenos

La existencia del sistema inmune adaptativo complica la sustitución de órganos o tejidos dañados mediante trasplante, debido a que la exposición a los antígenos foráneos del injerto induce una vigorosa respuesta inmune, que a menudo, provoca el rechazo del órgano trasplantado.^{17,29-31}

El estudio del rechazo de injertos de piel en ratones condujo al descubrimiento de los antígenos del **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)**. Los antígenos clásicamente denominados de trasplante son, por tanto, las moléculas de histocompatibilidad. La función de estas moléculas es la presentación de antígenos a los linfocitos T. En el rechazo de injertos los antígenos presentados proceden del órgano trasplantado, estos antígenos al ser extraños deben ser eliminados por el sistema inmune, principalmente mediante una respuesta celular.^{17,30,31}

En el intercambio de tejidos existen una serie de barreras genéticas entre donante y receptor. Como hemos visto anteriormente, existen cuatro tipos de injertos renales: el autoinjerto, el isoinjerto, el aloinjerto y el xenoinjerto. El trasplante alogénico es el más común en la práctica clínica. Ciertos antígenos expresados por el aloinjerto son diferentes a los del receptor, y pueden ser reconocidos como extraños, lo que desencadena su rechazo por el receptor.¹⁷

La base celular de la alorreactividad es el reconocimiento por los linfocitos T del receptor de las moléculas de histocompatibilidad del donante, que se convierten, en esta situación particular, en antígenos. Por esta razón las moléculas de histocompatibilidad se denominan a menudo antígenos de histocompatibilidad o **antígenos HLA**. Cuando se cultivan in vitro linfocitos procedentes de individuos no relacionados genéticamente (linfocitos alogénicos), se produce una vigorosa proliferación celular. Esta proliferación es debida al reconocimiento de los antígenos HLA “no propios” por los linfocitos T, e implica una reacción policlonal dirigida contra todas y cada una de las moléculas HLA no compartidas por las células.¹⁷ Los antígenos HLA se dividen en dos grandes grupos:^{30,31}

- **Antígenos HLA de clase I** (HLA-A, B y C), que están presentes en casi todas las células y funcionan como lugares de reconocimiento de proteínas extrañas sintetizadas endógenamente (como antígenos virales o tumorales). Los antígenos asociados con moléculas de clase I son reconocidos por linfocitos T citotóxicos CD8.
- **Antígenos HLA de clase II** (HLA-DR, DP y DQ), que están sobre todo en CPA (como por ejemplo los linfocitos B, monocitos-macrófagos y células dendríticas) y juegan un papel crucial en la iniciación de la respuesta inmune frente a antígenos del trasplante. El reconocimiento de moléculas de clase II activa a los linfocitos T CD4 comenzando el proceso de la expansión clonal.

Las moléculas de histocompatibilidad pueden ser reconocidas por el receptor por dos mecanismos distintos. Cuando se produce el reconocimiento de las moléculas HLA del donante presentadas por sus propias CPA, el mecanismo se conoce como **presentación directa**. En este caso las CPA del donante migran a los ganglios linfáticos donde presentan péptidos, que son reconocidos por linfocitos T del receptor porque mimetizan moléculas del CMH propias con un péptido extraño. Esta reacción produce una respuesta muy intensa y precoz, ya que entre el 1 y el 10% de los linfocitos T del receptor son capaces de reconocer moléculas HLA alogénicas. Esta respuesta es breve porque al cabo de poco tiempo las CPA del donante son sustituidas por las del receptor.^{17,32}

Un segundo mecanismo se produce por la captación de proteínas procedentes del injerto por las CPA del receptor, las cuales originan péptidos extraños que son presentados a los linfocitos T de éste. Las proteínas más alogénicas son las propias moléculas del CMH, lo que las convierte en la principal diana de este mecanismo, que se conoce como **presentación indirecta**. Una posible explicación de esta fuerte alorreactividad contra HLA

es que la irrupción del injerto en el receptor supone la aparición de un universo de péptidos nuevos al ser nuevas las moléculas HLA del donante. La respuesta que se produce no es tan intensa y precoz como en la presentación directa pues sólo uno de cada 1000-10000 linfocitos T reconocen un péptido extraño.^{17,32}

Si bien los antígenos HLA son los principales responsables de estas reacciones, existen sistemas que provocan reacciones de rechazo más débiles y más lentas y que por ello se denominan **antígenos menores de histocompatibilidad**. La caracterización molecular de estos antígenos menores es aún incompleta, aunque su reconocimiento por linfocitos T del receptor indica que se trata de péptidos endógenos o derivados de proteínas polimórficas alogénicas. Estos antígenos son los responsables de las reacciones de rechazo en trasplantes de órganos realizados entre individuos HLA idénticos.^{17,33}

Por último, existen ciertos aloantígenos que no se denominan de histocompatibilidad porque inducen reacciones eminentemente humorales, pero que son capaces de provocar el rechazo del injerto (y más frecuentemente de las transfusiones de sangre) en pocas horas, debido a la existencia de aloanticuerpos preformados. Estos aloantígenos son los sistemas **ABO y Rh**. En el caso del sistema ABO, los aloanticuerpos son naturales, es decir, existen incluso antes del primer contacto con el injerto. En el caso del sistema Rh, en cambio, los aloanticuerpos son inducidos en individuos Rh- por una primera transfusión (o en embarazadas, por el primer parto) Rh+. Estos aloanticuerpos sólo son peligrosos para aquellos tejidos que pueden expresar los correspondientes aloantígenos. Por ejemplo, los aloanticuerpos anti-A y/o anti-B son importantes en el trasplante de riñón y las transfusiones, ya que tanto los endotelios como los hematíes expresan dichos antígenos. Los anticuerpos anti-RH, en cambio, sólo son perjudiciales para las transfusiones, ya que no se expresa Rh en el riñón.¹⁷

1.1.6.2. Linfocitos T: Tipos y mecanismo de activación

Como hemos comentado, las **células T** constituyen el elemento fundamental de la respuesta inmunitaria mediada por células en la inmunidad adaptativa. Existe un subgrupo de células T que expresan en su superficie la molécula **CD8** denominadas células T citotóxicas, cuya misión es destruir células patológicas (por ejemplo, infectadas por un virus). Otros linfocitos T, denominados linfocitos T helper (Th), se caracterizan por la expresión de la molécula de superficie **CD4**, estos a su vez se dividen en dos grupos:¹⁷

- **Th1** : Secretan citoquinas y quimioquinas que atraen a los macrófagos al foco de infección y los activan provocando la fusión de lisosomas con las vesículas que contienen patógenos intracelulares (contribuyendo a su destrucción).

- **Th2** : Colaboran con las células B dando señales que las estimulan para producir anticuerpos. La mayoría de los antígenos necesitan que estas células T suministren una segunda señal acompañante antes de proliferar y diferenciarse a células secretoras de anticuerpos.

Los linfocitos Th1 y Th2 son capaces de reconocer fragmentos peptídicos que están unidos a la superficie celular de las glucoproteínas de membrana del CMH. Las células T citotóxicas y los linfocitos Th1 interactúan con antígenos producidos por patógenos que infectan a la célula diana o han sido ingeridos por ésta. Las células Th2 interactúan con células B que han unido e interiorizado antígenos extraños gracias a sus inmunoglobulinas de superficie.

Como ya vimos antes, las moléculas del CMH de clase I son reconocidas por células T citotóxicas (CD8) que destruyen la célula infectada. Sin embargo, las moléculas del CMH

de clase II son reconocidas por las células Th1 ó Th2 a través de la unión con el correceptor CD4.

Los péptidos antigénicos unidos al CMH de clase II pueden ser presentados a los linfocitos T por distintos tipos celulares como células dendríticas, macrófagos y linfocitos B.³⁴ El papel de los linfocitos B en la activación de los linfocitos T está bien definido y tiene gran importancia en la posible inducción de fenómenos de rechazo en órganos trasplantados. Las células B están adaptadas para unir moléculas solubles específicas a través de sus inmunoglobulinas de superficie; posteriormente interiorizan los antígenos solubles y luego presentan fragmentos de estos antígenos unidos al CMH de clase II (que se expresan en niveles elevados de la superficie celular).³⁵

La **activación de los linfocitos T** es un proceso complejo que implica que el linfocito virgen, pequeño y en reposo entre en el ciclo celular y se divida rápidamente para producir un clon de células T. La citoquina interleukina-2 (**IL-2**) producida por células T activadas va a dirigir su proliferación y diferenciación, actuando como un factor de crecimiento de las células T.²²⁻²⁴

Las células T expresan receptores proteicos que se unen de modo específico a los complejos péptido-CMH. El receptor de la célula T (**TCR**) tiene una estructura similar a la de las inmunoglobulinas con dos cadenas polipeptídicas (α y β) unidas por puentes disulfuro, que tienen regiones variables y constantes.³⁶

El TCR permite a los linfocitos T reconocer los complejos antígeno-CMH. No obstante, la iniciación de la señal intracelular depende de la participación de un complejo de péptidos adicionales llamados **complejo CD3** (formado por al menos 5 cadenas peptídicas unidas con enlaces no covalentes y situadas de forma cercana al TCR de la membrana)

Cuando el antígeno se une al TCR, se produce un cambio conformacional en CD3 que activa la señal intracelular denominada **Señal 1** que es necesaria pero no suficiente para la activación de la célula T. De hecho, cuando el linfocito T sólo recibe la Señal 1, se produce una anergia específica del antígeno y la célula no produce citoquinas ni se divide y permanece no estimulada durante varias semanas (en un proceso denominado anergia clonal) o sufre apoptosis (Figura 2).^{27,37}

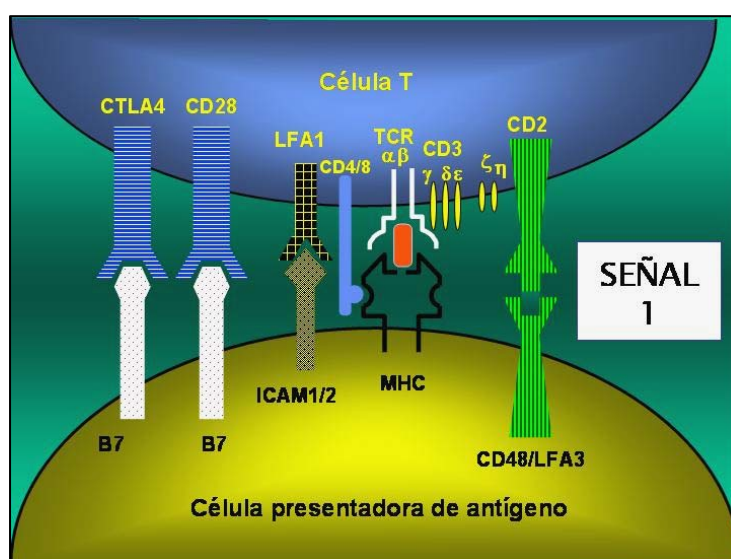


Figura 2. Señal 1: Complejo receptor de las células T-CD3 con moléculas accesorias que se unen al MHC, que contiene un péptido en su lugar de unión. Modificado de *Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Third edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams &*

La **Segunda señal** para la activación de los linfocitos T depende de la interacción entre varias moléculas accesorias existentes en la CPA y el linfocito T. Así, la molécula CD4 se une a moléculas del CMH de clase II facilitando la transducción de señal del complejo TCR-CD3; del mismo modo, la molécula CD8 se une a las moléculas del CMH de clase I y estabiliza esta unión. Existen otras moléculas en la superficie de las células T como CD2, CD28, LFA-1 y VLA pertenecientes a la superfamilia de las integrinas que contribuyen a

mantener la unión entre las células y aportan señales coestimuladoras para la activación completa de las células T.³⁹

En la activación de los linfocitos T se producen **cuatro acontecimientos** esenciales en el citoplasma (Figura 3):⁴⁰

- Fosforilación de tirosina de proteínas.
- Hidrólisis de fosfolípidos de membrana.
- Aumento de calcio intracelular.
- Aumento de la actividad de proteína quinasa C (PKC).

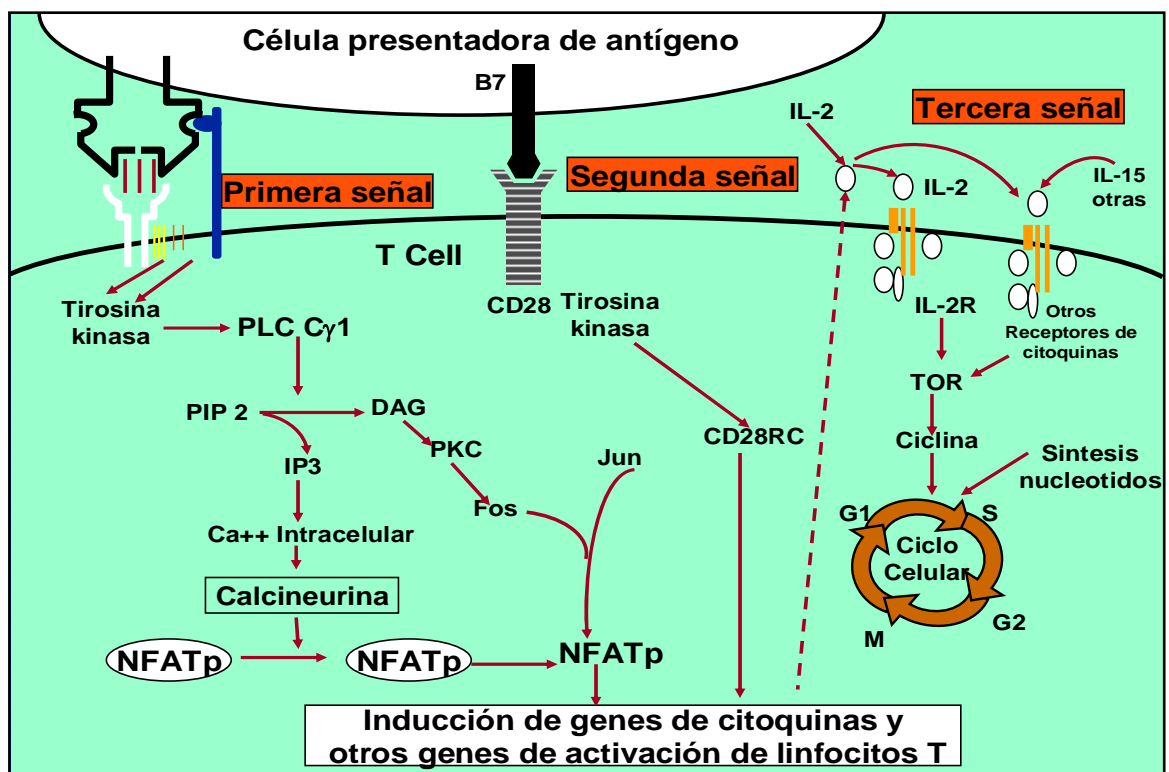


Figura 3. Vías intracelulares en la activación de los linfocitos T. Modificado de Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation. Third edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.*³⁸

La activación de la señalización intracelular después de la unión de un ligando a su receptor se inicia con la **activación de proteínas tirosinkinasa**, que son enzimas que afectan a la actividad de otras proteínas añadiendo un grupo fosfato a ciertos residuos de tirosina.⁴¹

La **fosfolipasa C- γ** (PLC- γ) tiene un papel crucial a la hora de propagar y amplificar la señal desde la membrana. Así, la fosforilación de un residuo de tirosina de la PLC- γ produce la activación de la enzima que provoca la degradación del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) en sus dos componentes, inositol-trifosfato (IP3) que difunde al citoplasma y diacilglicerol (DAG) que permanece en la membrana, y que contribuyen a la ampliación de la señal.⁴¹ La interacción del IP3 con sus receptores del retículo endoplásmico (que almacena calcio), provoca la liberación de calcio en el citosol aproximadamente siete veces su valor basal. La deplección de calcio a nivel del retículo endoplásmico favorece la apertura de los canales del calcio de la membrana plasmática que permite la entrada de más calcio a la célula, manteniendo la señal. El calcio intracelular aumentado provoca la activación de la proteína calmodulina. El complejo Ca-calmodulina activa otras quinasas y fosfatasas incluyendo la **calcineurina**, que es una fosfatasa que juega un papel clave en la activación de factores que transmiten la señal a lo largo de vías que convergen finalmente en el núcleo celular.^{40,42}

La calcineurina, en presencia de calcio intracelular elevado defosforila el precursor citosólico del factor nuclear de las células T activadas (**NFAT**). Al estar defosforilado el NFAT es capaz de penetrar en el núcleo actuando como una proteína reguladora de la transcripción. En el núcleo, el NFAT se une de modo cooperativo con c-fos y c-jun (que estabilizan la unión de NFAT al DNA) y este complejo se une a la secuencia promotora del gen de la **IL-2** aumentando la transcripción del mismo.⁴²⁻⁴⁴

El **DAG** permanece asociado con la superficie interna de la membrana plasmática y ayuda a la activación de los miembros de la familia de la proteinkinasa C (**PKC**), que son serín-treonín protequinasas que inician vías de señalización que conducen también al núcleo. Así, favorece la síntesis de elementos reguladores nucleares como son los proteooncogenes c-fos y c-jun. Todas estas señales producen la activación por parte de las células CD4 de la expresión de genes para IL-2 y para el receptor de la IL-2.^{44,45}

Las citoquinas se unen a su receptor provocando la **Señal 3** que permite que se active toda la cascada de **activación del linfocito T originándose división celular** (Figura 3).^{44,45,46} El linfocito T que estaba en fase quiescente (G0) comienza a activarse. En la fase inicial del ciclo celular (G1a) la célula transcribe y expresa protooncogenes como c-myc, c-myb, c-fos y c-jun y los genes para IL-2 y el receptor de IL-2. Los productos de los protooncogenes c-fos y c-jun se cree que actúan en el núcleo regulando el crecimiento celular incluyendo la regulación transcripcional del gen de IL-2, mientras que c-myc y c-myb regulan la síntesis de DNA requerida para la mitosis celular.⁴⁷

Las células T en reposo expresan una forma de receptor de IL-2 con afinidad moderada compuesto por cadenas β y γ , que responde sólo a concentraciones elevadas de IL-2. La asociación de la cadena α con las cadenas β y γ crea un receptor con una afinidad mayor por IL-2 y permite a la célula responder a concentraciones bajas de esta citoquina. La unión de IL-2 a este receptor de alta afinidad induce la progresión hacia el resto del ciclo celular y las células T se dividen originando un clon de células efectoras todas con el mismo receptor de antígeno.⁴⁸

La unión de IL-2 a su receptor provoca la entrada de la célula en fase G1b en la que se sintetizan citoquinas proinflamatorias y receptores de superficie. Posteriormente, la célula

entra en la fase S del ciclo celular en la que se dobla el contenido de DNA y sufre una división mitótica iniciando el proceso de expansión clonal. El control de la fase S está estrechamente regulado por las ciclinas (o reguladores del ciclo celular) que en condiciones normales son inhibidoras. Las señales derivadas de las citoquinas bloquean el control inhibitorio de las ciclinas permitiendo que el ciclo celular esté activo.

Las **células T efectoras** pueden tener varias funciones. Las principales son la inducción de muerte de células por parte de células T CD8 citotóxicas y la activación de macrófagos por las células Th1, que juntas forman la inmunidad mediada por células. La otra función esencial es la activación de células B por linfocitos Th2 para que produzcan diferentes tipos de anticuerpos (respuesta inmunitaria humoral).⁴⁹

1.1.6.3. Estudio inmunológico del donante y receptor de trasplante renal. Tipos de rechazo.

La realización de un trasplante renal con éxito no hubiera sido posible si no se hubiesen identificado los mecanismos inmunológicos que intervienen en el reconocimiento celular, en la diferenciación entre lo propio y lo extraño al organismo y en la destrucción por parte del sistema inmune de las estructuras reconocidas como extrañas. Los avances en inmunología permitieron a lo largo de los años 60 y 70 el conocimiento del CMH, la estructura antigénica encargada de la identificación de todas las células del organismo. Los determinantes antigénicos de este sistema se convierten así en una especie de documento de identidad de cada célula. Este complejo antigénico, derivado de un elevado polimorfismo genético, permite un gran número de combinaciones posibles de las

moléculas que lo constituyen, de forma que la posibilidad de que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos es extremadamente baja. Los genes que codifican las proteínas que forman este sistema antigénico están localizados en una porción del brazo corto del cromosoma seis. Los genes del sistema HLA, que son los más relevantes dentro de este complejo antigénico, están divididos en dos grupos, los de clase I, que ocupan los locus A, B y C, y los de clase II, situados en los locus DR, DP y DQ.^{14,16}

Siempre se debe realizar una evaluación inmunológica completa tanto del donante como del receptor antes de la realización del trasplante con vistas a obtener unos resultados óptimos. Esta evaluación incluye la tipificación del CMH (tipaje HLA) de ambos, así como la investigación de la existencia de sensibilización previa (anticuerpos anti-HLA) en el receptor.^{14,16}

El tipaje HLA se puede realizar mediante métodos serológicos y mediante análisis del ADN con métodos genéticos. Esta última técnica es mucho más específica y costosa pero, sin embargo, no está clara su trascendencia clínica. En el caso del trasplante renal la utilización de las pruebas genéticas se orienta a la más segura asignación de los antígenos definidos serológicamente, en especial los del locus DR, ya que pretender un mayor nivel de resolución multiplicaría desproporcionadamente los problemas logísticos ya existentes para procurar una buena compatibilidad entre donante y receptor, aparte de que no está demostrado su beneficio práctico.^{14,16}

Los pacientes en lista de espera de trasplante renal deben ser objeto de un estudio periódico para detectar la existencia y evolución de anticuerpos anti-HLA circulantes. Estos anticuerpos, en la mayoría de los casos, son consecuencia de transfusiones sanguíneas (o derivados), embarazos (o abortos) y/o trasplantes previos fracasados. Estos anticuerpos anti-HLA circulantes pueden detectarse mediante pruebas de citotoxicidad o

mediante pruebas de ELISA utilizando un pool de antígenos HLA conocidos. Cuando el suero del receptor reacciona contra más del 50-75% de los linfocitos del panel se considera que el paciente está hiperinmunizado, una situación que marca significativamente el pronóstico de un futuro trasplante. Estos pacientes tienen menos posibilidades de trasplantarse (es decir, de encontrar un donante contra el que la prueba sea negativa) y menor supervivencia del injerto, dada la mayor intensidad de la inmunosupresión que se precisa en ellos.^{14,16,17}

La prueba cruzada, que sirve para valorar la existencia de sensibilización humoral específica del receptor contra el donante, es obligatoria también antes de la realización del trasplante. Con ella se ha conseguido reducir la frecuencia de rechazo hiperagudo hasta valores mínimos. Esta prueba consiste en incubar suero del receptor con linfocitos del donante; si se produce lisis celular se interpreta como existencia de anticuerpos específicos en el suero del receptor contra el donante y riesgo elevado de rechazo hiperagudo. Esta situación, con algunas excepciones, se considera una contraindicación absoluta para la realización del trasplante.¹⁶

La selección del receptor adecuado ante un donante es un proceso complejo y se tienen en cuenta múltiples factores inmunológicos y no inmunológicos (edad, tiempo en diálisis, patología asociada, etc.). El aspecto inmunológico es asimismo complejo y de suma importancia en todos los pacientes. Sin embargo, existen grupos seleccionados de pacientes en los que este aspecto es de crucial importancia y condiciona, casi en su totalidad, la realización o no del trasplante, como son los pacientes hiperinmunizados, retrasplantes, etc. Dos factores hay que tener en cuenta obligatoriamente a la hora de realizar un trasplante, la compatibilidad (preferiblemente identidad) de grupo sanguíneo y la negatividad de la prueba cruzada. El resto son factores que se deben considerar y

orientan la selección, aunque su importancia es relativa. Los pacientes hiperinmunizados o con trasplantes previos son receptores de alto riesgo inmunológico ya que la posibilidad de un rechazo severo es alta, por lo que es muy importante encontrar donantes altamente compatibles. Estos pacientes se incluyen con frecuencia en programas de intercambio entre diferentes centros de trasplante para aumentar la posibilidad de encontrar donantes compatibles.¹⁶

La compatibilidad HLA influye sensiblemente en la supervivencia del injerto a medio y largo plazo en todo tipo de receptores. Este efecto es independiente del tipo de inmunosupresión utilizado. Sin embargo, no es homogéneo para los diferentes locus HLA; así, la compatibilidad DR ha demostrado la mayor influencia en dicho parámetro, seguida de la del locus B. La compatibilidad del locus A prácticamente no influye en la supervivencia del injerto (aunque sí puede tener importancia a la hora de evaluar el riesgo de sensibilización tras la pérdida del injerto). Se debe intentar conseguir una elevada compatibilidad DR y secundariamente B.¹⁶

En el trasplante alogénico suelen diferenciarse tres **tipos de rechazo clínico** según las moléculas y las células implicadas. En el rechazo, además de una respuesta inmune local, hay respuesta sistémica, en la que intervienen, células CD4 y CD8, células B, células natural Killer, macrófagos y citoquinas. Basándose en parámetros etiológicos, clínicos y patológicos; el rechazo se clasifica como hiperagudo, agudo o crónico:^{1,17}

- **Rechazo hiperagudo.** Es el más intenso, aparece inmediatamente después de la revascularización del injerto, después de retirar el clampaje vascular del órgano trasplantado. Está mediado por la existencia en el receptor de anticuerpos preformados contra los antígenos del donante (por embarazos, transfusiones, otros trasplantes...).

Estos anticuerpos se unen al endotelio de los vasos sanguíneos del injerto y activan el sistema del complemento, provocando trombosis, isquemia y necrosis del injerto. El riñón puede llegar a estar flácido o cianótico, incluso, a los pocos minutos de la revascularización, puede haber una ruptura renal. Este tipo de rechazo es muy difícil de tratar, pero es fácil de prevenir, por ello actualmente se ha eliminado la posibilidad del rechazo causado por la presencia en el receptor de anticuerpos anti grupo sanguíneo, también se realiza la prueba cruzada entre los linfocitos y los antígenos del sistema endotelial del donante y el suero del receptor en el momento del trasplante.

- **Rechazo agudo.** Es característico de las primeras semanas del trasplante. Se produce por un mecanismo de presentación directa y es debido a la inducción de linfocitos T (y a menudo también B) contra el injerto. Los linfocitos T CD4⁺ (Th) son activados por los aloantígenos HLA de clase II (DR, DQ, DP), mientras que los linfocitos T CD8⁺ lo son por las moléculas HLA de clase I (A, B, C). Debido a que la activación de las células CD8⁺ requiere la participación de CD4⁺ activadas, las diferencias en las moléculas de clase II inducen una respuesta allogénica más fuerte que la inducida por diferencias en las de clase I.

Las células Th activadas por el injerto liberan citocinas que actúan como factores de crecimiento y diferenciación de otras células que intervienen en el rechazo. Además de inducir linfocitos T alorreactivos, los injertos inducen la producción de aloanticuerpos contra las moléculas HLA foráneas. Posiblemente células B específicas para los aloantígenos, son estimuladas por mecanismos similares a los implicados en su estimulación por cualquier otra proteína extraña. El rechazo agudo en el riñón se caracteriza por la necrosis de las células del parénquima producida por infiltrados de

linfocitos y macrófagos con capacidad citolítica. Su manifestación más explosiva, se asocia a síntomas múltiples, entre los que se incluye, fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias. El 90% de los rechazos son de tipo celular y con un tratamiento adecuado son más fácilmente reversibles que los rechazos en los que los mecanismos efectores son predominantemente debidos a anticuerpos anti injerto.

- **Rechazo crónico.** Así se denomina la pérdida de injertos a partir de los tres meses. Se caracteriza por el deterioro funcional progresivo del órgano trasplantado. La etiología de este tipo de rechazo no está bien definida, pero es posible que esté provocado por un mecanismo de presentación indirecta. Sin embargo, no responde a la inmunosupresión. Factores independientes de reconocimiento aloantigénico, tales como la isquemia o la reperfusión, pueden también jugar un papel en el rechazo crónico. El rechazo crónico se caracteriza por la presencia de esclerosis glomerular, atrofia tubular, desdoblamiento de la membrana basal glomerular y fibrosis intersticial.

La infección por citomegalovirus (CMV) se ha relacionado con el rechazo agudo y el crónico. La infección por este virus origina una respuesta inmune generalizada muy similar a la que tiene lugar en el rechazo. El CMV aumenta la expresión de moléculas de histocompatibilidad e induce la producción de anticuerpos antiendoteliales, los cuales pueden ser factores de riesgo para el rechazo agudo y crónico.¹⁴

1.1.7. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

La utilización de fármacos inmunosupresores tiene como finalidad prevenir o controlar la respuesta inmunológica del receptor contra el órgano trasplantado, para conseguir la máxima supervivencia del injerto y del paciente, con la mejor calidad de vida. El inmunosupresor ideal debería de ser específico frente al antígeno o antígenos del donante involucrados en la respuesta alogénica, respetando la integridad del resto del sistema inmunológico y carecer de toxicidad frente a los otros tejidos y órganos. Este objetivo está todavía lejos de alcanzarse, aunque en la última década se han producido enormes avances en el campo de la inmunosupresión.¹⁶

Los fármacos inmunosupresores pueden ser utilizados con **dos indicaciones** distintas:¹⁶

1. *Inmunosupresión primaria o de base*: Tratamiento inmunosupresor dirigido a prevenir el rechazo agudo o crónico. El tratamiento administrado durante las primeras semanas postrasplante se denomina *terapia de inducción*, y tiene como objetivo principal la prevención de los episodios de rechazo agudo, frecuentes en este periodo. La terapia inmunosupresora administrada de manera crónica durante toda la vida del trasplante y dirigida a prevenir el rechazo agudo tardío y el rechazo crónico se denomina *terapia de mantenimiento*.
2. *Tratamiento del rechazo agudo*: Inmunosupresión potente, de corta duración, y dirigida a bloquear completamente la respuesta inmunológica del receptor durante un breve periodo de tiempo para frenar la lesión inmunológica del órgano trasplantado.

El tratamiento inmunosupresor se debe adaptar de manera dinámica a las características del paciente y a la evolución del trasplante renal, intentado conseguir un adecuado equilibrio entre el efecto inmunosupresor y mantener una respuesta inmunológica suficiente para proteger al receptor de las infecciones.^{16,50}

Los fármacos inmunosupresores se pueden clasificar según diversos criterios. Nosotros los clasificaremos de acuerdo con el momento de la activación de los linfocitos T en el que actúan (Figura 4).^{38,51-55}

1. Agentes contra la Señal 1:

- a) *Anticuerpos policlonales*, se han utilizado esencialmente en la inmunosupresión de inducción y los principales son ATGAM y Timoglobulina.
- b) *Anticuerpos monoclonales frente a CD3*, el principal es el OKT3 que se une al CD3 y provoca una alteración del receptor de la célula T (TCR).
- c) *Anticalcineurínicos*: Ciclosporina A y Tacrolimus (FK-506).

2. Agentes contra la Señal 2: Aunque todavía no existen fármacos comercializados, algunos anticuerpos como CTLA-4-Ig y Anti-CD154 son capaces de bloquear las moléculas coestimuladoras de la señal 2.

3. Agentes contra la Señal 3:

- a) *Anticuerpos frente al receptor de la IL-2*: Pretenden inhibir la actuación de la IL-2 en la activación del linfocito T mediante unión a su receptor actuando como inmunosupresión de inducción. Los principales son:
 - Anticuerpos murinos: Inolimomab (BT-653)

- Anticuerpos humanizados y quiméricos: Basiliximab y Daclizumab.
- b) *Inhibidores del mTOR* (mammalian target of rapamycin) que bloquea la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento; inhibe así señales entre receptores de citoquinas y el ciclo celular. Dentro de este grupo se encuentra el Sirolimus y el Everolimus.
- c) *Agentes antiproliferativos*: Azatioprina y Micofenolato mofetil.

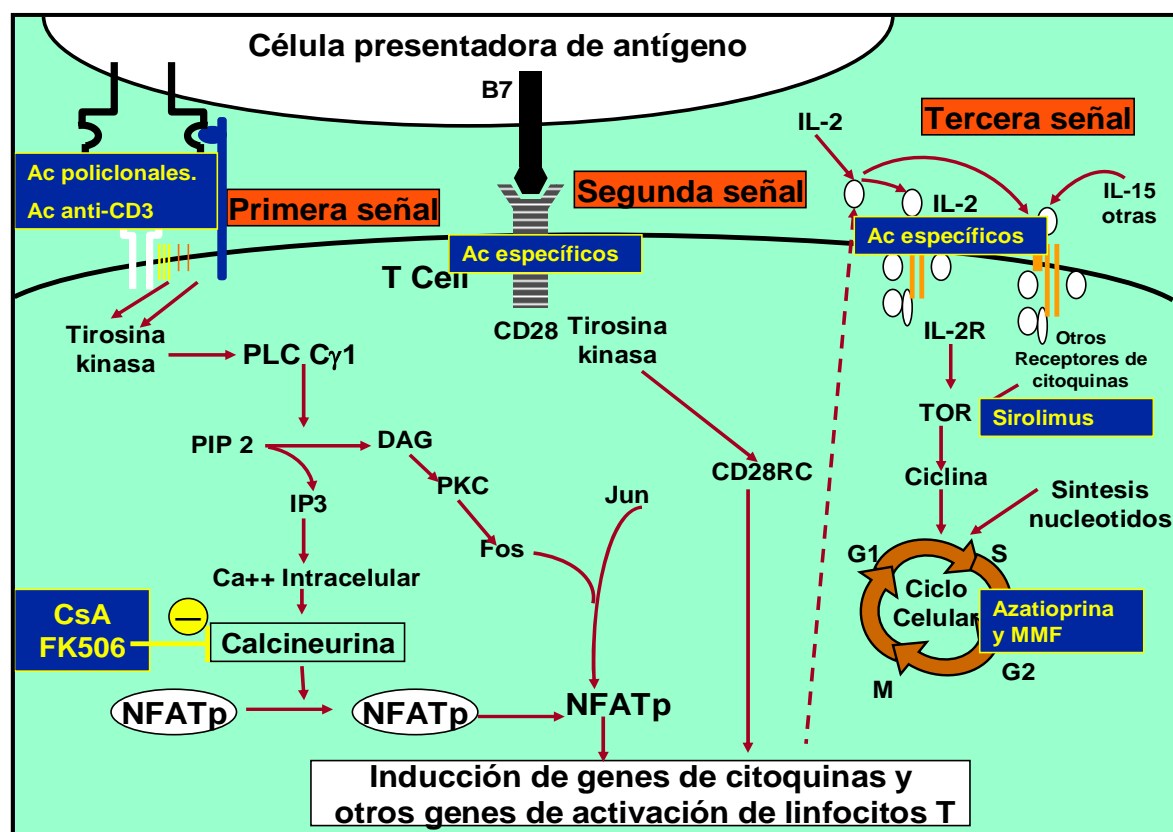


Figura 4. Fármacos inmunosupresores. Mecanismos y lugares de acción. Modificado de Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation. Third edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.*³⁸

La inmunosupresión de inducción está basada esencialmente en combinaciones de fármacos entre las que se incluyen anticuerpos, corticoides, antiproliferativos e inhibidores de la calcineurina. Por otro lado, los principales agentes inmunosupresores que se utilizan en la fase de mantenimiento son combinaciones de varios de los siguientes fármacos: Corticoides, Azatioprina, Micofenolato mofetil, Ciclosporina, Tacrolimus y Sirolimus. A continuación estudiaremos en profundidad los fármacos inmunosupresores más frecuentemente utilizados.

1.1.7.1. Corticosteroides

Los corticosteroides son potentes agentes antiinflamatorios, cuya acción está mediada por los siguientes mecanismos:^{14,16,56,57}

- Inhiben la quimiotaxis de los leucocitos y controlan la permeabilidad vascular.
- Inhiben la síntesis de citoquinas: IL 2, IL 1, IL 6, TNF, γ -interferón, etc.; interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral.
- Inhiben la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias.
- La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficacia inmunosupresora.

Los compuestos más utilizados como inmunosupresores son la Prednisona, Prednisolona y Metilprednisolona.

Están indicados en la *prevención* (inmunosupresión primaria) y en el *tratamiento del rechazo agudo*. En la prevención del rechazo agudo se utilizan siempre en combinación con otras drogas (CsA, Azatioprina, Tacrolimus, etc), en regímenes de doble o triple

terapia. También acompañan el tratamiento de inducción junto con anticuerpos mono o policlonales.^{14,16,57}

Las dosis iniciales varían de uno a otro centro, pero se tiende a evitar las dosis elevadas (ver tabla IV). Inicialmente se utiliza Prednisolona o Metilprednisolona en dosis entre 0,25-1 mg/kg/día, complementadas con una dosis de choque intra o postoperatoria más elevada. En los días siguientes se administran dosis progresivamente decrecientes, hasta alcanzar los niveles de mantenimiento establecidos por cada equipo (5-10 mg/día) a los 3-6 meses de evolución. En pacientes seleccionados es posible suprimir su dosis totalmente. En caso de rechazo agudo se emplean dosis elevadas, en forma de pulsos endovenosos de 250-1000 mg, durante 3-5 días.^{14,16,57}

Los *efectos adversos* son innumerables y potencialmente muy graves. Los más destacados son: aumento de la susceptibilidad a las infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipemia, úlcera péptica, hirsutismo y facies cushingoide. A largo plazo suele aparecer miopatía, osteoporosis, aterosclerosis, cataratas y atrofia cutánea. En los niños induce retraso en el crecimiento estatural.^{14,16,57}

Familia terapéutica	Fármaco	Dosis TI	Niveles TI	Niveles TM
Corticosteroides	PREDNISONA	500 mg-125 mg – 0,5 mg/kg/d (descenso progresivo)		Valorar eliminación progresiva a medio plazo
Inhibidores de la Calcineurina	CICLOSPORINA	8-10 mg/kg/d (vo) 3mg/kg/d (iv)	C0=150-250 ng/mL C2=1400-1800 ng/mL	C0=75-125 ng/mL C2=400-800 ng/mL
	TACRÓLIMUS	0,2 mg/kg/d (vo) 0,04 mg/kg/d (iv)	8-12 ng/mL	5-10 ng/mL
Inhibidores de mTOR	SIROLIMUS	2-6 mg/d	5-15 ng/mL	5-10 ng/mL
Inhibidores de la síntesis de nucleósidos	MMF	1,5-3g/d	2-4 ng/mL	1-4 ng/mL
	AZATIOPRINA	1-2 mg/kg/d (vo/iv)		1-1,5 mg/kg/d

Tabla IV. Modo de empleo de los fármacos inmunosupresores. (TI=terapia de inducción, TM=Terapia de mantenimiento, C0=Concentración en ayunas, C2=Concentración 2 horas después de la ingesta del fármaco). Tomado de *Arias M, Campistol JM, Morales JM. Manual de trasplante renal. Editorial Grupo 2 Comunicación Médica, SL. Madrid 2005.*¹⁶

1.1.7.2. Azatioprina

La Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina. Actúa inhibiendo la síntesis de purinas, y en último término la proliferación de linfocitos T.^{14,56,58} La Azatioprina representa uno de los primeros inmunosupresores introducidos en la clínica del trasplante de órganos, aunque hoy en día apenas se utiliza, por la existencia de fármacos más potentes, selectivos y con un mejor perfil de seguridad. Se utiliza en *inmunosupresión primaria* de inducción y mantenimiento en asociación con otros fármacos inmunosupresores. No es un fármaco eficaz para el tratamiento del rechazo agudo.

Actualmente su utilización está restringida a pacientes crónicos, de años de evolución, que inicialmente fueron tratados con este fármaco.^{14,16,58}

La dosis inicial es de 1,5-2 mg/kg cada 24 horas, en una sola toma, por v.o (vía oral). En el postoperatorio inmediato puede administrarse también por i.v (vía intravenosa). Pasadas las primeras semanas de evolución se recomienda disminuir la dosis a 1-1,5 mg/kg/día (ver tabla IV). En pacientes con insuficiencia renal no es necesario reducir la dosis.^{16,56}

El *efecto adverso* más frecuente es la mielodepresión (neutropenia y con menor frecuencia trombopenia), por lo que deben realizarse recuentos hematológicos periódicos. Ocasionalmente aparece anemia megaloblástica que no siempre responde al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico.⁵⁶ Algunos pacientes especialmente susceptibles presentan toxicidad hepática (colestasis intrahepática) a las pocas semanas de instaurar el tratamiento, mejorando rápidamente después de reducir o retirar la droga. El tratamiento prolongado aumenta la susceptibilidad a las infecciones por gérmenes oportunistas y se ha relacionado con el desarrollo de neoplasias, especialmente cáncer cutáneo.^{14,16,56}

1.1.7.3. Ciclosporina A

La Ciclosporina A (CsA) procede de un endecapéptido cíclico lipofílico extraído del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams.^{14,56,59} Se une a un receptor intracelular (ciclofilina), formando un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina, como ya hemos mostrado anteriormente, participa en el control de la transcripción de RNA para la síntesis de citoquinas (IL-2, IFN- γ , IL-4 y α -TNF). De esta

forma inhibe la proliferación de células T, evitando la expansión clonal de las células T helper y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.^{14,16}

La CsA se puede administrar por v.o o i.v. La biodisponibilidad de forma oral es muy variable debido a su escasa solubilidad en agua. Para contrarrestar este efecto, la composición de la solución clásica consiste en microgotas de aceite que contienen la mayor parte de la droga en disolución. Para su digestión es imprescindible la presencia de bilis. Como las características físico-químicas del tubo digestivo alto cambian continuamente, la absorción de la droga es muy variable.⁵⁶ La nueva formulación de la CsA (Sandimmun Neoral®), que es la más utilizada actualmente, está en forma de microemulsión. Esto facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino, mejorando considerablemente la absorción, que es independiente de la presencia de bilis y no se ve interferida por los alimentos. De este modo se consigue una absorción más regular a lo largo de todo el tubo digestivo alto y también más uniforme para cada individuo.⁵⁹

Los niveles sanguíneos más elevados se obtienen a las 3-4 horas después de la ingesta. En la sangre se une en un 60-70% a los hematíes y el resto a las proteínas plasmáticas. Se distribuye rápidamente por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo. Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático citocromo P-450 III-A. Se forman numerosos metabolitos, algunos de ellos activos y otros que no parecen estar relacionados con la nefrotoxicidad de la droga. Numerosos medicamentos que utilizan la vía del sistema enzimático P-450 interfieren en la metabolización de la CsA, aumentando (rifampicina, barbitúricos y otros) o disminuyendo (diltiazem, eritromicina y otros) su metabolización. La excreción se realiza fundamentalmente por la bilis, existiendo circulación enterohepática. Menos del 10% se elimina por riñón, casi toda ella en forma de metabolitos inactivos.⁵⁹

Se utiliza exclusivamente en *inmunosupresión primaria*. Se administra desde el primer día del trasplante, sola o en asociación a otras drogas inmunosupresoras. En pacientes con necrosis tubular aguda es aconsejable retrasar su introducción varios días puesto que se ha demostrado que en estos casos la CsA retrasa la regeneración del epitelio tubular y prolonga el período de disfunción del injerto.^{14,16}

Las dosis iniciales varían según el criterio de cada centro, el tipo de trasplante, las características de los pacientes y el protocolo adoptado. La dosis inicial de CsA varía entre 8-12mg/kg/día por vía oral, repartidos en dos tomas. Debido a la variabilidad farmacocinética de la droga es necesaria la *monitorización de los niveles sanguíneos* y adecuar la dosis en función de los mismos. Los niveles de CsA recomendados varían según el tiempo de evolución desde el trasplante (ver tabla IV).^{14,16}

Tiene varios *efectos adversos*, de los cuales la nefrotoxicidad es el más importante. La nefrotoxicidad aguda está asociada a los altos niveles de CsA durante las primeras semanas del trasplante y la nefrotoxicidad crónica se debe a la exposición continuada a los efectos nefrotóxicos de la CsA, clínicamente se manifiesta por una afectación progresiva e irreversible de la función renal. El resto de los efectos adversos vienen reflejados en la Tabla V, el más importante a nivel oral es el agrandamiento gingival (AG).^{14,16,60}

EFFECTOS ADVERSOS CsA

1. Nefrotoxicidad
 - Toxicidad aguda
 - Toxicidad crónica
 - Microangiopatía trombótica
2. Hepatotoxicidad aguda
3. Hipertensión arterial
4. Hipertricosis
5. Lesiones malignas
6. Infecciones
7. Facies brutalizada
8. Hiperplasia gingival
9. Neurológicos
 - Temblor
 - Cefalea
 - Disestesia
 - Convulsiones
10. Musculoesqueléticos
 - Artralgias
 - Distrofia refleja
11. Metabólicos
 - Intolerancia a la glucosa
 - Hipercolesterolemia
 - Hiperuricemia y gota
 - Hipomagnesemia
 - Hiperkaliemia

Tabla V. Efectos adversos de la CsA

1.1.7.4. Tacrolimus

El Tacrolimus también llamado FK506 es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Al igual que ocurre con la CsA, forma un complejo con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, inhibiendo así la transcripción de diferentes genes, como el responsable de la síntesis de IL-2. De esta forma, el Tacrolimus inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5.^{14,16,56,60}

A diferencia de la CsA, el Tacrolimus no interacciona con el receptor TGFβ tipo 2, de acción antiproliferativa e inmunosupresora, lo que le otorga una mayor eficacia en la prevención del rechazo crónico. También impide la degradación de los glucocorticoides, al unirse al complejo formado por el receptor hormonal y una FKBP. El Tacrolimus ofrece por tanto una mayor supervivencia del injerto.^{14,16,58,60-62}

El Tacrolimus se absorbe en el tracto digestivo alto, independientemente del flujo biliar. La concentración máxima se alcanza entre 1,5 y 2 horas. Los alimentos interfieren con la absorción, por lo cual debe tomarse con el estómago vacío, una hora antes o bien 2-3 horas después de las comidas.⁵⁶

Se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático citocromo P-450 IIIA y se elimina por la bilis. De forma similar a lo que ocurre con la CsA, numerosos fármacos interfieren en su metabolización hepática a través de inhibición o inducción enzimática del citocromo P-450 IIIA.⁵⁶

Está indicado para *inmunosupresión primaria y de mantenimiento*, ajustando en cada caso y momento los niveles plasmáticos, para conseguir el efecto inmunosupresor deseado y evitar la toxicidad asociada del fármaco (ver tabla IV). También el FK 506 se ha mostrado eficaz, en algunos casos, para el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente e incluso en el rechazo refractario a otros tratamientos.

El Tacrolimus se administra desde el primer día postrasplante, en combinación con otros fármacos inmunosupresores. Los *efectos adversos* con mayor significación clínica son (ver tabla VI):^{12,14,60}

- Nefrotoxicidad, similar a la que presenta la CsA. De hecho, el mecanismo es el mismo y parece estar relacionado con la interacción con la calcineurina. Clínicamente se manifiesta por aumento de creatinina sérica (que revierte cuando se disminuye la dosis o se suspende el fármaco), hipertensión arterial e hiperkalemia. Generalmente puede prevenirse monitorizando estrechamente los niveles sanguíneos.
- Intolerancia hidrocarbonada, es más elevado que en pacientes tratados con CsA, dando lugar a hiperglucemia y diabetes mellitus.^{63,64}
- Alteraciones neurológicas: temblor, cefalea, mareo y cuadros neurológicos más severos (convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis, ect.).
- Al igual que otras drogas inmunosupresoras, los pacientes tratados con Tacrólimus tienen mayor susceptibilidad a infecciones y desarrollo de neoplasias.

EFFECTOS ADVERSOS TACROLIMUS

1. Nefrotoxicidad
2. Hiperglucemia
3. Infecciones
4. Alteraciones neurológicas
5. Desarrollo de neoplasias

Tabla VI. Efectos adversos del Tacrolimus**1.1.7.5. Sirolimus**

El Sirolimus, también llamado Rapamicina, es un macrólido obtenido a partir del hongo *Streptomyces hygroscopicus*. El Sirolimus fue el primer inhibidor mTOR desarrollado como fármaco inmunosupresor. Desarrolla su actividad inmunosupresora a través de la inhibición de la señal específica para IL-2, inhibiendo la respuesta proliferativa celular más tardía a numerosos estímulos de los linfocitos T Y B. Al igual que la CsA o el Tacrolimus, es una prodroga que para actuar precisa formar un complejo con una inmunofilina. En este caso, al igual que el Tacrolimus, se une a FKBP-12, pero a diferencia de éste, no inhibe la calcineurina, pero si inhibe la enzima mTOR (mammalian target of rapamycin) que bloquea la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento a través de dos vías:^{14,16}

1. Bloqueo de los procesos de traducción de fragmentos específicos de RNAm necesarios par la activación y proliferación celular.
2. Bloqueo de la síntesis proteica a nivel ribosomal.

Por este doble bloqueo el Sirolimus detiene la activación del ciclo celular entre las fases G1 y S. Este efecto antiproliferativo no es específico de los linfocitos T y B, sino que también lo desarrolla sobre las células mesenquimales, como fibroblastos, células endoteliales y musculares lisas.¹⁶

El Sirolimus se administra por vía oral, con una biodisponibilidad baja debido a un metabolismo activo a nivel gastrointestinal antes de alcanzar la circulación sistémica. Su vida media de eliminación es elevada (60 horas), lo que permite una administración única diaria. El metabolismo es a nivel hepático por acción de los isoenzimas CYP450-3A4, los mismos que intervienen a nivel gastrointestinal, y en el metabolismo de la CsA y Tacrolimus.¹⁶

El Sirolimus se utiliza en *inmunosupresión de inducción y de mantenimiento* (ver dosis y niveles en tabla IV). Algunos estudios han demostrado que puede ser utilizado como terapia inmunosupresora de base (sin inhibidores de la calcineurina) o en combinación con los inhibidores de la calcineurina (CsA o Tacrolimus) o Micofenolato Mofetil (MMF). La eficacia inmunosupresora parece ser similar a la CsA, con tasas de rechazo agudo similares. El Sirolimus también puede ser utilizado en sustitución de los inhibidores de la calcineurina en pacientes con toxicidad por los mismos, especialmente por nefrotoxicidad y/o presencia de neuropatía crónica del trasplante.^{14,16}

La administración es por vía oral y se recomienda retrasar algunos días (4-6) la introducción del fármaco para evitar algunos efectos secundarios recientemente descritos y relacionados con su actividad antiproliferativa, como linfocitos y problemas de cicatrización de la herida quirúrgica.¹⁶

Las principales *ventajas* del Sirolimus respecto al Tacrolimus y la CsA son la ausencia de nefrotoxicidad y la aparición de **menor número de neoplasias postrasplante**. El

principal *efecto adverso* del Sirolimus es la inducción de dislipemia, dosis dependiente y controlable con hipolipemiantes. Otro efecto adverso es la presencia de una moderada mielotoxicidad, en forma de trombopenia, leucopenia y anemia microcítica.^{14,16}

1.1.7.6. Micofenolato Mofetil

El MMF es un producto de diversas especies de *Penicillium* cuya forma activa es el ácido micofenólico. Inhibe selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Aunque su indicación principal es la prevención del rechazo agudo, también se ha mostrado eficaz en el tratamiento de rechazo agudo refractario e incluso podría tener un papel destacado en la prevención del rechazo crónico.^{14,16,65}

Tras su administración oral se absorbe rápida y completamente y se hidroliza a ácido micofenólico. En plasma, se une a proteínas, se metaboliza en el hígado a glucoronato, su único metabolito, que es inactivo y se elimina por orina, preferentemente por excrección tubular. En pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir las dosis par evitar problemas de toxicidad.^{16,56}

Se emplea como *terapia de inducción y mantenimiento* en combinación con otros inmunosupresores (ver dosis y niveles en tabla IV), como inhibidores de la calcineurina (CsA y FK506) o inhibidores de mTOR (Sirolimus).^{14,16}

Los *efectos adversos* más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), que mejoran fraccionando las dosis en varias tomas diarias, o bien disminuyéndola. Pueden aparecer alteraciones hematológicas

(anemia, leucopenia o trombopenia), que no suelen ser graves. Las infecciones, especialmente las víricas, son más frecuentes en pacientes tratados con 3 g/día. Estos efectos secundarios son dosis dependientes y mejoran, por tanto, al reducir las dosis.¹⁴

1.1.7.7. Otros inmunosupresores

Existen otros inmunosupresores menos utilizados en la práctica diaria del trasplante renal como:^{1,14,16,66,67}

- La **Mizoribina**, un análogo de purina, procedente del hongo *Eupenicillium brefeldianum*, su mecanismo de acción es similar al MMF.
- El **Everolimus**, derivado del Sirolimus, desarrollado para tener una mejor biodisponibilidad oral, pero con menor potencia inmunosupresora.
- La **Deoxispergualina**, un análogo sintético de la espergualina, producto aislado del *Bacillus laterosporous*. Su mecanismo inmunosupresor no está totalmente identificado.
- Los **Anticuerpos antilinfocitarios**, productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria. Están indicados para la prevención o tratamiento del rechazo agudo corticorresistente. Los más frecuentemente usados son los Anticuerpos policlonales como la Timoglobulina y los Anticuerpos monoclonales como el OKT3 y el Anti-CD25.

1.1.7.8. Protocolos de Inmunosupresión

La individualización de la terapia inmunosupresora resulta esencial par mejorar los resultados del trasplante renal a largo plazo. La adaptación del tratamiento inmunosupresor a las características clínicas, demográficas e inmunológicas del donante y receptor, constituyen la base de la individualización del tratamiento inmunosupresor. El tratamiento inmunosupresor debe entenderse como un proceso dinámico, adaptándolo en cada momento según las características evolutivas del trasplante renal.¹⁶

En la fase de inducción, fase de máxima respuesta inmunológica, el tratamiento será potente e intenso, para evitar el desarrollo de rechazo agudo. La combinación de fármacos inmunosupresores resulta esencial, pudiendo utilizar en algunos casos terapias de inducción con anticuerpos poli o monoclonales. En general, se recomienda una triple terapia con esteroides + inhibidor de la calcineurina + MMF o Sirolimus. La elección del inhibidor de la calcineurina dependerá de las características clínicas del paciente, siendo hoy más frecuente la utilización de Tacrolimus que de CsA. La elección entre MMF o Sirolimus estará también en función de las características clínicas del paciente y del planteamiento futuro con inmunosupresión de mantenimiento.¹⁶

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es conseguir a largo plazo la máxima supervivencia del injerto y del paciente con la mejor calidad de vida. El rechazo agudo deja de ser el principal problema en esta fase, aunque hay que tenerlo presente, siendo el rechazo crónico-nefropatía crónica del trasplante, la morbi-mortalidad cardiovascular y el desarrollo de neoplasias los principales problemas que se deben afrontar. Por estos motivos, el tratamiento de mantenimiento debería ser lo menos agresivo posible y tener un buen perfil de seguridad, para no incidir negativamente en el desarrollo de dichos procesos.

Las modificaciones en el tratamiento inmunosupresor se deben realizar de manera progresiva y prudente, en base a los antecedentes y a la evolución clínica del trasplante.¹⁶

1.1.7.9. Cuidados del paciente tras el trasplante renal

Se denomina período “temprano” del trasplante renal a los dos primeros meses desde su realización. En este período ocurren la mayoría de las complicaciones quirúrgicas, el mayor número de episodios de rechazo agudo, y la posibilidad de aparición de algunas complicaciones médicas, principalmente infecciosas, que pueden repercutir de manera importante en la supervivencia del injerto y del paciente. Por estas razones, tras el trasplante renal el paciente debe ser cuidadosamente vigilado y tratado tanto desde un aspecto quirúrgico como médico.^{1,14}

En este período puede existir un retraso de la función del injerto, precisando en algunos casos la realización de diálisis. Se debe tener un control pormenorizado de la hipertensión, la anemia y es fundamental la prevención de infecciones bacterianas, virales, fúngicas y las debidas a parásitos.¹

Después del período temprano es importante la evaluación del posible rechazo crónico, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia (que facilita la aparición de lesiones vasculares) y las infecciones sobre todo por herpesvirus. A largo plazo es importante la prevención y diagnóstico de neoplasias, ya que la incidencia y agresividad de los tumores es mayor que en la población general. Los tumores más frecuentes son los linfomas y los tumores de piel.^{1,14}

Por ello en la mayoría de los centros después de realizar el trasplante se realizan controles periódicos al trasplantado (más frecuentes al principio del trasplante), en ellos se

evalúan las concentraciones de inmunosupresor en sangre y los problemas médicos del paciente con el fin de ajustar las dosis de inmunosupresor y de la batería de fármacos que toma el trasplantado.¹⁴

1.2. LESIONES ORALES EN EL TRASPLANTADO RENAL

Los pacientes trasplantados de órgano sólido pueden presentar un gran número de alteraciones orales. Estas lesiones orales pueden ser debidas sobre todo al deterioro del estado pretrasplante de paciente y a la medicación inmunosupresora que se le administra para evitar el rechazo del injerto.

La presencia de lesiones orales en trasplantados renales como, infecciones micóticas y herpéticas, es un hecho frecuente en la práctica clínica odontológica. En muchos casos, dichas infecciones, son un efecto indeseable del tratamiento inmunosupresor recibido por estos pacientes. Asimismo, la presencia de leucoplasia vellosa lingual al igual que la que aparece en otros tipos de inmunosupresión grave, como la asociada al SIDA, es una característica clínica indicativa de inmunosupresión severa que puede observarse también en los trasplantados.

Hoy en día existen numerosos estudios que muestran la aparición de “tumores de novo” en pacientes trasplantados renales. A nivel oral el más frecuente es el carcinoma epidermoide de labio inferior.

Además los fármacos inmunosupresores también pueden producir efectos adversos, como es el caso del agrandamiento gingival (AG) producido por la CsA, que ha sido bien estudiado aunque no se conoce totalmente su etiopatogenia.

1.2.1. LESIONES ORALES ANTES DEL TRASPLANTE DE RIÑÓN

El riñón desempeña un papel importante en numerosas funciones especializadas, como la preservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, la regulación del equilibrio ácido-base, y la excreción de desechos nitrogenados y componentes farmacológicos. Además, participa en la síntesis y metabolismo de diversas hormonas, como la vitamina D, la renina, la eritropoyetina y las prostaglandinas.⁶⁸

La insuficiencia renal cursa con el deterioro de la nefrona. Al principio, los riñones pueden compensar su función durante un tiempo, pero conforme evoluciona la enfermedad, las funciones excretora, endocrina y metabólica se deterioran y sobreviene la IRC. En este punto de la enfermedad no puede conservarse una homeostasis normal y, en la medida en que el trastorno avanza, la retención de productos de excreción y la interferencia con las funciones endocrina y metabólica da lugar a la uremia.⁶⁸

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal son diversas, con cambios importantes en el sistema cardiovascular, hematopoyético, neurológico, muscular, endocrino, genitourinario, pulmonar, dermatológico y gastrointestinal, junto con alteraciones de la bioquímica sanguínea, el metabolismo óseo y el entorno bucal.⁶⁸

Cuando aparece la IRC sólo existen dos soluciones: someter al paciente a un tratamiento de hemodiálisis (filtración sanguínea extrarenal) o realizar un trasplante renal.

Las manifestaciones bucales de la IRC más frecuentes son la halitosis caracterizada por un olor amoniacal, disgeusia, estomatitis, gingivitis, disminución del flujo salival, xerostomía y parotiditis. Uno de los síntomas más tempranos que el paciente experimenta es el mal sabor y olor de la boca al levantarse, que es causado por la elevada concentración de urea en la saliva y su metabolismo a amoníaco. La concentración salival de urea y la

concentración de nitrógeno de la urea sanguínea se correlacionan entre sí.^{18,68,69} En la insuficiencia grave puede presentarse “estomatitis urémica“, debida a una elevación de la concentración de nitrógeno en urea sanguínea, que se caracteriza primero por una mucosa con sensación de quemazón, roja, recubierta por un exudado gris y después por una ulceración manifiesta.^{18,68}

Las alteraciones en el sistema hematopoyético debidas a la IRC se manifiestan con una tendencia hemorrágica, observándose petequias y equimosis en la mucosa bucal y labial, y hemorragias gingivales (muchas veces debidas a la destrucción de las plaquetas por el tratamiento de hemodiálisis). Estas alteraciones pueden complicar los tratamientos de cirugía oral.^{18,68,70,71} Debido a la alteración hematológica y a la vía arteriovenosa necesaria para el tratamiento de hemodiálisis, en estos pacientes es necesario la profilaxis antibiótica antes de cualquier acto dental que conlleve sangrado, siguiendo las normas de la Asociación Americana de Corazón (AHA).^{71,72}

Los cambios óseos y periodontales en los maxilares también acompañan a la IRC y ello es debido a la osteodistrofia renal.^{68,73} Estos cambios se observan con mayor frecuencia en la mandíbula en su porción posterior por encima del conducto dentario inferior. Se ha observado también en estos pacientes una mayor prevalencia de gingivitis ulcerosa necrotizante (GUN) y periodontitis, por lo que hay que insistir en el control de placa para evitar su aparición.⁷⁴⁻⁷⁸

Existen estudios que muestran cómo la enfermedad periodontal es más frecuente en aquellos pacientes que llevan un mayor tiempo en tratamiento con hemodiálisis; sin embargo, no se ha encontrado relación entre la enfermedad periodontal y la edad, índices de placa o gingivitis de los pacientes recibiendo dicho tratamiento. Se sugiere que las alteraciones inmunológicas que aparecen en estos pacientes con IRC y sometidos a

hemodiálisis, como la alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos, la linfocitopenia o la leucopenia, pueden aumentar la susceptibilidad de estos pacientes a padecer enfermedad periodontal.⁷⁷

Las alteraciones óseas son debidas a un aumento de la función paratiroidea asociada a una alteración del metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D.⁷⁰ El cambio óseo más característico descrito a nivel de los maxilares es la triada de pérdida de la lámina dura, desmineralización del hueso (aspecto de vidrio esmerilado) y lesiones mandibulares radiotransparentes localizadas (granulomas de células gigantes centrales), que pueden aumentar el riesgo de fracturas.^{68,79,80} Otros hallazgos óseos son el aumento de la trabeculación, la pérdida de la cortical y la calcificación de los lugares donde se ha realizado una extracción dentaria (esclerosis de la bolsa).⁶⁸ También hay casos descritos de aumento del tamaño de los maxilares por osteodistrofia renal, siendo este aumento similar al que ocurre en la displasia fibrosa y en la enfermedad de Paget.⁸¹

Con frecuencia se observa hipoplasia del esmalte, decoloración marrón y retraso o alteraciones en la erupción dentaria, que se relacionan con el comienzo de la enfermedad a una edad temprana. También se ha observado estrechez y calcificaciones pulpaes en pacientes en hemodiálisis.^{68,78,80,82,83} Los dientes también pueden erosionarse debido a la persistencia de los vómitos.¹⁸

En los pacientes con IRC puede aparecer palidez de la mucosa oral secundaria a la anemia. Otros cambios de coloración observados son el rubor de las mejillas, debido al prurito, y la coloración anaranjada de la mucosa derivada de la aposición de pigmentos de tipo carotenoide cuando disminuye la filtración renal.¹⁸

También puede estar disminuido el flujo salival, produciendo xerostomía⁸⁴ lo que puede dar lugar a una mayor prevalencia de infecciones parotídeas y candidiasis oral.^{18,68,75-77,80,85}

También hay autores que han descrito lesiones intradentales radiolúcidas, debidas a una reabsorción interna en pacientes con IRC, que podría ser debida a la terapia que reciben dichos pacientes.⁸⁶

Es muy importante controlar las lesiones e infecciones orales antes del tratamiento de hemodiálisis y de trasplante renal, ya que la cavidad oral es una puerta de entrada de microorganismos que pueden dar lugar a infecciones que compliquen el estado general del paciente o la vida del injerto renal.⁸⁷ Este control debe ser más exhaustivo en pacientes diabéticos ya que se ha visto que la prevalencia de infecciones es mayor.⁸⁸⁻⁹⁰

1.2.2. LESIONES ORALES DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE RIÑÓN

Los pacientes que han recibido un trasplante de riñón pueden presentar diferentes lesiones orales, relacionadas no tanto con el trasplante en sí, sino con la medicación inmunosupresora que estos pacientes reciben. El trasplantado es un paciente inmunocomprometido o inmunosuprimido, con un mayor riesgo de padecer infecciones por la alteración adquirida de su sistema inmune.^{91,92}

Las lesiones orales que aparecen en los pacientes trasplantados renales son semejantes a las observadas en otras patologías sistémicas que cursan con inmunosupresión; las más frecuentes son las infecciones víricas y fúngicas, la leucoplasia vellosa y también se ha visto que existe un alto riesgo de padecer procesos neoplásicos, especialmente cáncer de

labio. Hay que añadir que en los pacientes tratados con CsA aparece con gran frecuencia el AG.⁹³⁻⁹⁷

El único estudio de prevalencia controlado que existe en la literatura acerca de las lesiones orales que aparecen en trasplantados renales fue realizado por *King y cols* en 1994.⁹³ En el estudio examinaron la mucosa oral de 159 trasplantados renales y 160 pacientes control. La prevalencia de lesiones orales en pacientes trasplantados renales fue de 54,7% frente a un 19,4% del grupo control.⁹⁸ Se observó que la lesión más frecuente era el AG por CsA (en el 22% de los trasplantados). La leucoplasia vellosa apareció en un 11,3% de los trasplantados y la leucoplasia en un 10,7% (comparado con con el 0% y el 5,6% en los pacientes control). La candidiasis oral se observó en 9,4% de los trasplantados y en 2,5% de los controles, 3,8% de los trasplantados renales mostraron candidiasis eritematosa, que no fue observada en los pacientes controles. En conclusión, se observó que los trasplantados renales tenían un mayor riesgo de desarrollar hiperplasia gingival, candidiasis oral y otras dos alteraciones que se observan en pacientes con infección VIH, tales como la leucoplasia vellosa y la candidiasis eritematosa.⁹³

Aparte de este estudio de casos y controles, existen tres estudios transversales que estudian la prevalencia de lesiones orales sólo en pacientes trasplantados renales sin grupo control. El estudio de *Tyrzyk y cols* en 2004, analiza la prevalencia de lesiones orales en 30 trasplantados renales tratados con CsA. En este estudio, las infecciones fúngicas fueron las más frecuentes (aparecieron en 46,7% de los pacientes), 16,7% de los pacientes tenían leucoplasia y un 10% lesiones hipertróficas.⁹⁹

El estudio transversal de *de la Rosa García y cols* en el año 2005, estudia la prevalencia de lesiones orales en 90 pacientes trasplantados renales. El 60% de los pacientes presentaron al menos una lesión bucal, un 18,7% de los pacientes sufrieron

candidiasis, un 13% leucoplasia vellosa, un 22% presentaron lengua saburral y el AG apareció en el 49% de los pacientes.¹⁰⁰

De Spolidorio y cols en 2006 estudiaron la presencia de lesiones orales en 88 pacientes trasplantados renales que tomaban CsA y 67 trasplantados renales que tomaban FK-506. Observaron como el grupo que tomaba CsA tenía más lesiones orales. El AG fue mayor en el grupo que tomaba CsA y aumentaba su prevalencia si el paciente tomaba además bloqueantes de los canales de calcio (BCC). Ochenta pacientes fueron positivos al cultivo de candida en el grupo de CsA y 20 positivos en el grupo de pacientes que tomaban FK-506. En el grupo que tomaba CsA, 3 pacientes sufrieron carcinoma oral de células escamosas y 10 pacientes infecciones por virus del Herpes Simple (VHS).¹⁰¹

Aparte de estos estudios comentados anteriormente, existen en la literatura numerosos casos aislados o estudios acerca de lesiones orales específicas, por lo que dichos trabajos serán comentados posteriormente al tratar de manera individualizada las diferentes lesiones orales.

1.2.2.1. Infecciones orales

Entre un 40 y un 80% de todos los pacientes trasplantados de riñón sufren algún episodio de infección sistémica, constituyendo la principal causa de mortalidad durante el primer año. En la década de los 80 disminuyó su incidencia debido a la introducción de pautas de profilaxis antimicrobiana y de tratamientos eficaces frente a la infección. Los trasplantados renales con diabetes mellitus presentan un mayor número de infecciones, al igual que aquellos pacientes que reciben un trasplante concomitante de riñón y páncreas.¹⁰²

El paciente candidato a trasplante renal ha de ser evaluado en la fase pretrasplante con el fin de establecer factores de riesgo de infección que incluyen infecciones latentes que pudieran reactivarse una vez trasplantado, para así tomar las medidas de profilaxis adecuadas y prevenir mediante un adecuado calendario de vacunación otras infecciones que pudieran adquirir en el período postrasplante. Sin embargo, el paciente urémico posee unos defectos inmunitarios inherentes a esa condición, como son una depresión de la inmunidad celular, una respuesta atenuada en la formación de anticuerpos frente a las vacunas, una disminución en la formación de granulocitos y de la migración de leucocitos al sitio de la inflamación, deficiencias nutricionales (proteínas, zinc y piridoxina), movilización del hierro por la deferoxamina que provoca un riesgo aumentado de mucormicosis, listeriosis y otras infecciones. Asimismo, se ha de evaluar la transmisión de infecciones relacionadas con el donante tanto agudas como latentes que requieran prevención en el postrasplante inmediato o tardío, respectivamente.¹⁰²

Los factores de riesgo de sufrir una infección en el período postrasplante se han relacionado primariamente con dos factores: la exposición epidemiológica a determinados patógenos y la potencia y duración del tratamiento inmunosupresor. Otros factores

secundarios son la selección del órgano, las técnicas quirúrgicas y la exposición a tratamientos o procedimientos invasivos en el postoperatorio. La exposición epidemiológica puede ocurrir en la comunidad o durante la hospitalización.^{91,102}

Cronológicamente se han de distinguir tres períodos: el primer mes postrasplante, entre el primero y sexto mes, y a partir del sexto mes. Aproximadamente el 70% de las infecciones bacterianas y fúngicas acontecen en los tres primeros meses postrasplante. Más del 90% de las infecciones que ocurren durante el primer mes están relacionadas con bacterias (*E. Coli* como más frecuente) u hongos (*Candida*) de focos urinarios, herida quirúrgica, pulmonar y catéter. La reintervención y el tratamiento con globulinas antilinfocíticas se asocian a sepsis e infecciones graves, y a la pérdida del injerto.^{91,102,103}

A continuación revisaremos cada una de las infecciones que acontecen en trasplantados renales que con mayor frecuencia producen lesiones a nivel de la cavidad oral.

1.2.2.1.1. INFECCIONES FÚNGICAS

La **candidiasis** es la infección fúngica más frecuente en los trasplantados renales y la incidencia de esta infección es dependiente del grado de inmunosupresión del paciente. Aquellos pacientes con tratamiento inmunosupresor potente y/o combinado tienen un mayor riesgo de padecer candidiasis.^{91,94,104}

Candida albicans es la especie más comúnmente identificada, aunque en algunos casos se aíslan otras especies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. glabrata*.^{102,105} Existen también otras infecciones fúngicas como la aspergilosis, la criptococosis, la histoplasmosis (existe un caso de histoplasmosis con afectación oral en un trasplantado renal¹⁰⁶), la coccidioidomicosis y la blastomicosis que tienen una menor prevalencia.^{91,102}

La etiología de la candidiasis oral es multifactorial, favoreciendo su aparición la virulencia del hongo y factores del hospedador sistémicos y locales. Entre los factores sistémicos que favorecen la infección fúngica en los pacientes trasplantados se encuentran: el rechazo del órgano con el consiguiente incremento del tratamiento inmunosupresor (especialmente dosis elevadas de corticoides)⁹⁶, la diabetes mellitus^{91,94}, el retrasplante, el uso prolongado de antibacterianos^{91,94}, la leucopenia, la infección previa por CMV y/o el virus herpes humano tipo 6, y la edad avanzada.^{97,102,104,}

Los factores locales que influyen en la aparición de candidiasis son aquellos que alteran la barrera mucosa o que disminuyen la calidad o cantidad de saliva como son la mala higiene bucal, el mal estado bucodentario, las prótesis sucias o mal ajustadas, el tratamiento con antibióticos y/o corticosteroides locales y los traumatismos físicos y químicos.¹⁰⁷ Se ha visto que los pacientes trasplantados renales y hepáticos que llevan prótesis removible tienen mayor riesgo de sufrir candidiasis subprótesis que un grupo control también portadores de prótesis, por lo que es importante insistir en la limpieza y ajuste de las prótesis en estos pacientes inmunosuprimidos.¹⁰⁸

La candidiasis oral puede manifestarse clínicamente como lesiones blancas pseudomembranosas, lesiones eritematosas de aspecto atrófico o bien lesiones hiperplásicas, pudiendo tener un carácter agudo o crónico y adoptando patrones localizados, multifocales o difusos.¹⁰⁵ Dentro de las formas atróficas, la estomatitis protésica (eritema bajo las prótesis dentales removibles), la glositis romboidal media (depilación y eritema en el dorso de lengua, en línea media) y la más conocida queilitis angular (perleche), son consideradas lesiones asociadas a *Candida*.^{50,109,110}

En el paciente inmunodeprimido las formas clínicas más frecuentes son la pseudomembranosa, la eritematosa y la mixta.⁹⁷ La forma pseudomembranosa se

caracteriza por aparición de placas blanquecinas, cremosas y difusas que asientan en la lengua (dorso y borde lateral), mucosa yugal y velo de paladar y que en ocasiones pueden eliminarse mediante una espátula dejando un fondo rojizo. La forma eritematosa es muy frecuente debajo de las prótesis y en el paladar duro, apreciándose un enrojecimiento intenso y difuso, a veces discretamente hiperplásico, de la mucosa. En ocasiones pueden también observarse cuadros de queilitis angular en estos pacientes, aún en ausencia de prótesis.¹¹⁰ Las candidiasis en pacientes trasplantados renales pueden ser más extensas y resistentes al tratamiento que en el resto de los pacientes.¹¹¹

El aspecto clínico de las lesiones, en la mayoría de los casos, es suficiente para llegar al diagnóstico. Sin embargo, en algunas ocasiones puede ser necesaria la confirmación del diagnóstico clínico y en tales casos es útil recurrir al examen micológico (frotis y tinción con técnica de PAS o cultivo en medio de Sabouraud) y/o al examen histopatológico, y en raras ocasiones puede requerirse un estudio serológico. En la mayoría de los casos ante dichas lesiones se instaura un tratamiento antifúngico y, si responde correctamente al tratamiento, se acepta el diagnóstico de candidiasis (diagnóstico por descarte).⁵⁰

El tratamiento de las candidiasis bucales debe contemplar siempre la eliminación de los factores favorecedores generales y locales de la infección. Por ejemplo, las prótesis parciales o completas deben introducirse en hipoclorito sódico diluido durante el descanso nocturno tras haberlas cepillado y si tienen depósitos cálcicos se sumergirán en ácido acético diluido. También es necesario tener la boca correctamente saneada.¹¹² Para el tratamiento y profilaxis de la candidiasis oral se usan con frecuencia los antifúngicos tópicos como la nistatina, la anfotericina B en enjuagues y comprimidos tópicos, y el clotrimazol en óvulos.¹¹²⁻¹¹⁴ Estos antifúngicos actúan en contacto con la lesión y no se absorben por vía digestiva.¹¹³ La clorhexidina en solución también se usa en la prevención

y tratamiento de la candidiasis.^{96,97} También son útiles los preparados azólicos como el ketoconazol, el clotrimazol y el econazol. En candidiasis rebeldes y en pacientes con patología sistémica grave como es el caso de los inmunosuprimidos, se debe recurrir a antifúngicos sistémicos más activos bien tolerados como son el fluconazol, el itraconazol^{112,115}, la anfotericina B y el ketoconazol^{96,107}.

Existen estudios que muestran que la prevalencia de la candidiasis oral es significativamente mayor en trasplantados renales que en pacientes control.^{93,116,117} La prevalencia de candidiasis oral es muy variable (9,4 – 46,7%), dependiendo de los diferentes estudios.^{93,99,100,116,117} Las formas clínicas más frecuentes son las formas eritematosas, seguidas de la queilitis angular y las pseudomembranosas.^{93,100,117} A continuación examinaremos los estudios más relevantes acerca de lesiones fúngicas orales en trasplantados renales.

*King y cols*⁹³ examinaron la mucosa oral de 159 trasplantados renales y 160 pacientes control. La candidiasis oral fue significativamente mayor en el grupo estudio y se observó en 9,4% de los trasplantados y en 2,5% de los controles. El 3,8% de los trasplantados renales mostraron candidiasis eritematosa, que no fue observada en los pacientes controles.

*Güleç y cols*¹¹⁶ estudiaron la infección fúngica superficial en 102 trasplantados renales y 88 pacientes control. La candidiasis oral fue significativamente mayor en el grupo de trasplantados y se manifestó por una lengua enrojecida o blanquecina con sensación de quemazón en todos los pacientes con candidiasis, que fueron un 25,5% pacientes del grupo estudio y un 12,5% de los pacientes del grupo control. *C. albicans* fue la especie más frecuentemente identificada tanto en los pacientes estudio (20,5%) como en los controles (9,9%).

*Ali Al-Mohaya y cols*¹¹⁷ determinaron y compararon la prevalencia de colonización de la *Candida* y la prevalencia de la candidiasis oral en un grupo de trasplantados renales (58 sujetos) y en un grupo de pacientes control (52 sujetos). En este estudio se descartaron los pacientes con prótesis. La prevalencia de colonización no fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados, pero la densidad de crecimiento sí lo fue. La candidiasis oral fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados y fue diagnosticada en el 15,5% de los trasplantados (todos los casos fueron candidiasis eritematosas y una queilitis angular) y en ningún paciente control. Los pacientes trasplantados que usaron barritas masticables *Miswak* (*Salvadora persica*) para la higiene oral tuvieron menor prevalencia de candidiasis comparado con el resto de trasplantados.

*Tyrzyk y cols*⁹⁹ obtuvieron una prevalencia de infecciones fúngicas orales del 46,7% en un estudio realizado en 30 trasplantados renales que tomaban CsA. *C. albicans* fue el hongo más frecuentemente aislado, pero también se aislaron otras especies como *C. kefyr*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.

*De la Rosa y cols*¹⁰⁰ observaron una prevalencia de infecciones fúngicas orales de 18,7% en un grupo de 90 pacientes trasplantados renales. Un 11,11% de los 90 pacientes presentaron infecciones fúngicas eritematosas en dorso lengua y dos (2,22 %) en lengua y paladar duro. En tres casos (3,33 %) aparecieron infecciones fúngicas eritematosas y pseudomembranosas de manera simultánea. No se encontró relación entre la candidiasis bucal y el número total de leucocitos, la dosis y el nivel de CsA en sangre, la dosis de prednisona o azatioprina y el uso de antimicrobianos en el momento del estudio.

1.2.2.1.2. INFECCIONES POR VIRUS

Con la introducción de pautas profilácticas frente a bacterias y hongos, el número de complicaciones infecciosas ha disminuido notablemente, representando actualmente los virus y, muy especialmente, los CMV, el principal problema en todos los pacientes con un trasplante de órgano sólido.¹⁰²

Aunque la infección vírica en los pacientes trasplantados renales puede aparecer en cualquier momento, es durante el período comprendido entre el primer y sexto mes cuando adquiere una dimensión más importante, estando en más del 75% de las ocasiones originada por CMV. A partir del sexto mes, el 10-15% de los pacientes trasplantados tienen una infección vírica crónica principalmente por CMV, virus de Epstein-Bar (VEB) o virus de la hepatitis.¹⁰²

La infección viral tiene sobre el paciente un doble efecto patológico: por una parte, el propio proceso infeccioso, y por otra, el efecto inmunomodulador que la infección provoca, lo que contribuye al rechazo del injerto, a la posibilidad de originar neoplasias y predispone a la sobreinfección por otros microorganismos oportunistas.¹⁰²

De todos los virus, los del grupo herpes: CMV, VEB, varicela zóster (VVZ), herpes simple (VHS) tipo 1 y 2 y herpes virus 6 (VH6), son los responsables más importantes tanto de la morbilidad como de la mortalidad de causa infecciosa. Otros virus importantes que se deben tener en cuenta en el paciente trasplantado renal son los de la hepatitis, la inmunodeficiencia humana (VIH) y los papovavirus, sin olvidar la susceptibilidad que tienen estos pacientes a la infección por virus como adenovirus o influenza.^{102,103}

Los diferentes virus del grupo herpes se caracterizan por infectar de por vida al individuo. Entre ellos se diferencian en la estabilidad del período de latencia, aunque todos

pueden ser reactivados por la inmunosupresión. Así, el periodo de latencia del CMV, VVZ y VH6 es más estable, siendo sólo reactivados cuando el individuo es expuesto a alguna forma de inmunosupresión. En contraste, la latencia del VEB y VHS es más inestable, con espontáneos episodios de reactivación en diversos periodos de tiempo en pacientes seropositivos.^{102,103}

En general, las infecciones causadas por el **VHS**, en adultos, son el resultado de reactivaciones de virus latentes. En los pacientes seropositivos, después del trasplante, se aísla en secreciones respiratorias en un 75-80%. De éstos, un gran porcentaje tiene elevado el título de anticuerpos y dos tercios de los seropositivos desarrollan lesiones mucocutáneas orales o genitales. No parece existir relación entre las lesiones y el posterior desarrollo de disfunción del injerto.^{91,94,102,103}

La manifestación clínica más común es el herpes labial en la segunda semana postrasplante, cuya intensidad progresa hasta el final del primer mes y desaparece en las 2-6 semanas siguientes, pudiendo exacerbarse si se aumenta el grado inmunosupresión con un tratamiento antirrechazo.¹⁰²

El herpes labial puede ser leve o severo y se caracteriza por un cúmulo de vesículas y úlceras superficiales localizadas en las caras laterales de los labios que causan malestar.^{97,118-123} Las lesiones son más severas y duraderas que en el paciente inmunocompetente y se pueden asociar a lesiones intraorales o esofágicas, que dificultan la deglución. También pueden aparecer lesiones orales nodulares y en placa y lesiones extraorales con forma zosteriforme. Otras manifestaciones clínicas más severas son hepatitis y afectación del sistema nervioso central.^{103,120}

La prevalencia de lesiones herpéticas orales en pacientes trasplantados renales varía entre un 0 y un 11,3% según los diferentes estudios.^{93,100,101,123} La localización más frecuente es el bermellón labial seguido de la mucosa del paladar duro y encía.^{93,100} Según el estudio de *Spolidorio y cols*¹⁰¹, los pacientes tratados con CsA sufren más lesiones herpéticas orales que los pacientes tratados con FK-506. En este estudio evaluaron las lesiones orales de dos grupos de trasplantados renales, 88 trasplantados que tomaban CsA y 67 trasplantados que tomaban FK-506. Las lesiones herpéticas orales aparecieron en 10 sujetos que tomaban CsA y no se observaron dichas lesiones en pacientes tratados con FK-506.

El diagnóstico suele ser clínico pero la confirmación definitiva se realiza por cultivo del fluido vesicular¹²⁴, pruebas de inmunofluorescencia directa, pruebas serológicas y también mediante tinción de Tzank positiva, que no es específica de VHS.^{102,103}

No se suele usar profilaxis para VHS porque es de naturaleza relativamente benigna y se administra tratamiento a los pacientes que desarrollan manifestaciones clínicas.¹⁰² El tratamiento de la infección se realiza con aciclovir tópico si las lesiones son localizadas^{118,119} y por vía oral si la infección es diseminada.⁹⁴ Una alternativa al aciclovir es el famciclovir y el valaciclovir.^{102,103}

La infección por el virus **VVZ** causa dos entidades clínicas distintas en la primoinfección (varicela) y en la reactivación (herpes zóster).^{118,119,123,125-127} La mayor parte de los pacientes trasplantados adultos son seropositivos para VVZ por lo que el riesgo de desarrollo de varicela es bajo,^{102,103} aunque hay casos descritos en adultos.^{125,126}

La varicela suele manifestarse de forma más severa en los pacientes trasplantados y el pulmón es el órgano principalmente afectado, desarrollándose una neumonía de tres a siete

días después del inicio de las lesiones cutáneas. También se puede producir encefalitis, pancreatitis, hepatitis y alteraciones severas de la coagulación.¹⁰² En la mucosa oral, incluidos lengua, mucosa yugal, encía, paladar y orofaringe suele presentarse un pequeño número de lesiones vesiculares que se rompen pronto dejando pequeñas úlceras que se parecen mucho a las ulceraciones aftosas; estas lesiones son especialmente dolorosas.^{118,125,126}

El riesgo de zóster clínico entre los trasplantados renales es constante en las series y oscila entre el 7-9%. Son raros antes de los dos meses y después de los tres años del trasplante.^{102,118,126} Clínicamente, es fácilmente reconocible y se caracteriza por erupción dolorosa en la piel asociada a una o varias ramas nerviosas, que afecta normalmente de forma unilateral. En el paciente con un trasplante renal puede desarrollar una afectación local pero puede también afectar a dos o tres dermatomas (distribución cutánea del nervio afectado) con manifestaciones cutáneas o a distancia (visceral).^{102,103,126}

Cuando el herpes zóster afecta al nervio trigémino pueden aparecer lesiones faciales y orales unilaterales a lo largo de las ramas oftálmica, maxilar y mandibular del nervio.^{97,118,127} Las lesiones que aparecen sobre las superficies mucosas intraorales son nítidas y característicamente unilaterales a lo largo de la distribución del nervio. Las lesiones de la mucosa tienen la forma de vesículas frágiles que se rompen fácilmente y suelen verse como úlceras crateriformes que pueden persistir de dos a tres semanas, curando por lo general en un mes.¹¹⁸

*Lo y cols*¹²⁷ estudiaron 354 pacientes que recibieron un trasplante renal de 1983 a 1994 en el Hospital Queen Mary de Hong Kong. De los 354 pacientes 49 desarrollaron una infección por el VHZ. Los dermatomas más frecuentemente afectados fueron el torácico

(22 casos 44,9%), lumbar (14 casos 28,6%), cervical (8 casos 16,3%) y trigeminal (cinco casos 10,2%). En este mismo grupo de estudio sólo cuatro pacientes tuvieron varicela.

El virus se aísla en el fluido de las vesículas o lavado broncoalveolar. En biopsias la inmunohistoquímica puede confirmar el diagnóstico. La PCR permite un rápido diagnóstico.^{102,103}

No está indicada la profilaxis con antivirales específicamente dirigidos a VVZ. La vacunación previa al trasplante es una opción en seronegativos pero no así después del trasplante. Ante una exposición en seronegativos se les debe administrar inmunoglobulina VHZ para prevenir o atenuar la enfermedad. El Aciclovir es el tratamiento de elección, aunque la sensibilidad del VVZ es inferior a la de VHS, por lo que se precisan altas dosis. El Foscarnet se reserva a las cepas resistentes de VVZ, ya que el Ganciclovir no tiene una efectividad clínicamente significativa.¹⁰²

El **CMV** es el agente infeccioso más importante entre los receptores de un trasplante renal, siendo el causante de infección en al menos dos tercios de estos pacientes, aunque no existe clínica en la mayoría de los casos. La infección sucede generalmente entre el segundo y sexto mes postrasplante, con un pico de máxima incidencia entre el segundo y el tercer mes, período durante el cual el tratamiento inmunosupresor es más intenso.^{102,103} Después del sexto mes postrasplante la infección es poco frecuente, correspondiendo a la coriorretinitis la principal manifestación.¹⁰² La infección por CMV se asocia en muchos casos a otras infecciones herpéticas como son VH6 y VH7.^{129,130}

Hay dos hechos fundamentales que determinan si un paciente trasplantado desarrolla la enfermedad por CMV.^{102,103}

1. Si el riñón trasplantado o el paciente receptor tienen el virus en su forma latente capaz de reactivarse después del trasplante.
2. El tipo y la dosis de la inmunosupresión administrada después del trasplante.

Existen tres patrones de enfermedad por CMV.^{102,103}

1. *Primaria*. Se da en pacientes trasplantados nunca infectados por CMV previamente al trasplante y que han sido infectados por el CMV latente presente en el riñón trasplantado o a través de productos sanguíneos. El 60% desarrollan enfermedad sintomática.
2. *Reactivación*. La enfermedad se desarrolla en pacientes receptores de trasplante que son previamente seropositivos a CMV, por reactivación del virus latente. Pocos pacientes desarrollan síntomas (20%).
3. *Superinfección*. Ocurre en receptores seropositivos previo al trasplante que reciben un riñón de donante seropositivo en el que la reactivación del virus de éste último causa la infección. La evidencia clínica sólo aparece en un 20-40% de los pacientes.

El síndrome viral es la manifestación clínica más común de la infección por CMV en el paciente trasplantado renal. Se caracteriza por la presencia de fiebre continua o intermitente sin otra causa que la justifique. También puede aparecer astenia, cefalea, artralgias, mialgias y dolor abdominal con o sin diarrea que sugiere afectación visceral.^{102,103}

La afectación del tracto gastrointestinal es frecuente, alterándose cualquier porción. Los hallazgos no son específicos, con eritema, erosiones o ulceraciones localizadas, por lo que la biopsia es imprescindible para llegar a un diagnóstico definitivo.^{102,103,118,131} A nivel oral, las lesiones ulcerosas bien definidas únicas o múltiples, repartidas por toda la mucosa, son las más frecuentes.^{94,97,131-135} También se ha asociado con la aparición de gingivitis necrotizante concomitante con AG, sarcoma de Kaposi, síndrome de Sjögren¹³¹ y lesiones liquenoides¹³². Las bolsas periodontales pueden actuar como reservorio de CMV. *Nowzari y cols*¹³⁶ comprobaron como los pacientes con periodontitis tienen un mayor riesgo de replicación viral a pesar de la terapia antiviral y proponen una técnica de detección de CMV en saliva y fluido crevicular llamada HCMV pp67-mRNA, que provee marcadores de infección viral activa.

El primer autor en reconocer una posible relación entre la infección por CMV y el rechazo del órgano fue *Simmons* en 1970¹³⁷ y desde este momento existen muchos estudios centrados en este tema. Dentro de los trasplantes renales, *Rubin*¹³⁸ demostró una peor supervivencia del aloinjerto en los pacientes con primoinfección por CMV y posteriormente se estableció que el incremento de disfunción tardía del riñón era significativamente mayor en los pacientes infectados por CMV.^{102,139}

Las técnicas diagnósticas para evaluar la infección por CMV deben empezar antes del trasplante, determinando si el donante y el receptor son seropositivos y predecir de este modo el riesgo de infección. El valor de la serología en este aspecto es sumamente importante. Las muestras se toman generalmente de sangre donde se estudian los niveles de IgG e IgM para CMV. La PCR para CMV en sangre es una prueba de gran valor diagnóstico. Los estudios histológicos en lesiones por CMV son de gran utilidad.¹⁰²

Cuando el receptor es seronegativo al CMV se administra profilaxis con ganciclovir, que además previene la aparición de otras infecciones herpéticas.^{129,130,133,140,141} El tratamiento de las infecciones por CMV consiste en antivirales como el Ganciclovir, el Valaciclovir y el Foscarnet.^{102,103,142}

La infección primaria, la reactivación o reinfección por **VEB** en el trasplantado de riñón se puede producir por contacto en la comunidad o a través del riñón trasplantado. Dicha infección da lugar a un cuadro clínico que va desde la infección asintomática al síndrome mononucleósico, hepatitis o a enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT).^{102,103} La ELPT varía en función del tipo de trasplante, del tipo y grado de inmunosupresión y de la seropositividad o no al VEB antes del trasplante.^{102,103,143-145} La ELPT es mayor durante el primer año postrasplante y supone un 1-32% del total de los tumores aparecidos en este período.^{102,103,143} Existe en la literatura un caso de plasmocitoma anaplásico de alto grado (que es un tipo de ELPT) de la cavidad oral en un paciente trasplantado de riñón. Dicho plasmocitoma apareció en el antro maxilar izquierdo y fue positivo a VEB.¹⁴⁵

Las células epiteliales del tracto respiratorio superior, particularmente las de la orofaringe y el ducto parotídeo, son el reservorio natural del VEB. El VEB manifiesta tropismo por los linfocitos B humanos, y por medio de ellos el virus alcanza las células epiteliales de la orofaringe y la nasofaringe.¹⁰²

El mecanismo de infección de las células epiteliales de los bordes laterales de la lengua “leucoplasia vellosa” (caracterizada por lesiones blancas en los bordes laterales de la lengua) en los pacientes trasplantados y VIH positivos es desconocido.^{118,135,146-154} Este tema se tratará más a fondo en un apartado posterior.

Se sabe que el VEB es un factor causal de la mononucleosis infecciosa, del linfoma de Burkitt y del carcinoma nasofaríngeo,^{118,155} pero hay estudios que demuestran que no juega un papel en el comienzo y progresión de los carcinomas de piel y labio, frecuentes en los trasplantados de riñón.¹⁴⁴

La mononucleosis causa faringitis en la fase replicativa del virus y esta replicación en el epitelio le permite alcanzar el linfocito B y el tejido linfoide de la cavidad oral.¹⁰² La mononucleosis infecciosa se caracteriza por fatiga, malestar, linfadenopatía, fiebre y otros síntomas que persisten durante periodos prolongados en adultos jóvenes. El aparato gastrointestinal se afecta en numerosos casos produciendo sangrado y perforaciones. En el interior de la cavidad oral los pacientes suelen presentar petequias múltiples localizadas en el paladar blando. La afección persiste por lo general de cuatro a seis semanas; sin embargo, la linfadenopatía y grados menores de fatiga y malestar persisten durante varios meses.¹¹⁸

El diagnóstico de infección por VEB se basa en una combinación de hallazgos clínicos, pruebas de anticuerpos heterófilos positiva y/o antígenos de VEB, pero no se dispone de cultivo de VEB para el diagnóstico de rutina.¹¹⁸ Existen estudios para determinar el riesgo de ELPT mediante la determinación de los antígenos serológicos del VEB en conjunto con marcadores de ADN en sangre periférica.¹⁴³

El Aciclovir, Ganciclovir e Interferón suprimen totalmente la excrección orofaríngea del virus, sin embargo, el tratamiento no es necesario en la mayoría de las situaciones.¹¹⁸ La mayoría de los pacientes inmunosuprimidos infectados con VEB no muestran los marcadores característicos de mononucleosis infecciosa, lo que dificulta su diagnóstico. La serología es el método diagnóstico más útil.¹⁰²

La presentación clínica de la ELPT es variable y el tratamiento no está claro. El 20% mejora con el cese de la inmunosupresión, altas dosis de Aciclovir o Ganciclovir, cirugía, anticuerpos monoclonales anticélulas B, Interferón, inmunoglobulinas intravenosas, radioterapia o quimioterapia antilinfoma. Es importante disminuir la inmunosupresión de forma significativa.¹⁰²

El **VH6** es un virus linfotrófico y puede causar fiebre, malestar y exantema similar al de la mononucleosis infecciosa, llamado roseola infantil. Aparece sobre todo en niños de seis meses al año. En adultos su papel patogénico no está claro, aislándose en saliva. Se asocia a trastornos de la médula ósea, elevación de transaminasas, trastornos neurológicos y aumento del rechazo. La infección por este virus se debe sospechar cuando se ha descartado la infección por CMV. Es resistente al Aciclovir pero sensible al Ganciclovir y Foscarnet.¹⁰²

El **VH8**, es el causante del sarcoma de Kaposi (SK) que será tratado posteriormente en el apartado dedicado a neoplasias. Se ha detectado su presencia en sangre periférica de niños y adultos sanos al igual que en trasplantados renales.^{102,156}

Otros virus que pueden dar lesiones a nivel oral pero que aparecen con menor frecuencia en los trasplantados renales son los **adenovirus y los papovirus**, entre los que destaca el **virus del papiloma humano (VPH)** que infecta la piel y la mucosa persistiendo de forma latente en las capas más basales, sin expresar su genoma, dando lugar a lesiones verrucosas características que en el paciente trasplantado aumentan en número y tamaño.^{102,103,135,156}

El VPH induce lesiones orales que incluyen la verruga vulgar, el condiloma acuminado y la hiperplasia epitelial focal. En todos los casos se trata de lesiones en forma de pápulas o nódulos exofíticos, queratinizados y sésiles con superficie verrucosa. Dichas lesiones a nivel oral suelen tener un color blanquecino, mientras que las lesiones cutáneas suelen ser de color marrón grisáceo. Suelen aparecer en la mucosa no queratinizada, sobre todo en labios, suelo de boca, lengua, mucosa yugal y paladar blando.¹¹⁸ Los papovirus se han relacionado con la aparición de tumores escamosos de cervix en trasplantadas renales y con la aparición de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo y de labio que son muy frecuentes en los pacientes trasplantados renales y el CCE intraoral.^{102,157,158}

*Rose y cols*¹⁵⁹, estudiaron la presencia de VPH, mediante PCR, en la mucosa oral de 88 pacientes trasplantados renales y 88 pacientes control. Encontraron como el VPH estaba presente en un 18% de los pacientes trasplantados y en un 1% de los pacientes controles de manera asintomática. También se observó como los pacientes trasplantados tenían más alteraciones cutáneas y genitales producidas por el VPH. Por lo anteriormente comentado, es conveniente una revisión exhaustiva de la cavidad oral de los pacientes que presentan el VPH, ya que algunos serotipos como el 16 están relacionado con la aparición de cáncer oral.

Existe un caso descrito de una papilomatosis del paladar con aspecto clínico benigno en un paciente trasplantado renal en el que sin embargo al realizar pruebas de histopatología se vio que tenía gran displasia epitelial. Este mismo paciente sufría AG. Se vio asociación con el VPH tipo 16 detectado con PCR.¹⁶⁰

También existen estudios que muestran como al tomar biopsias de AG y mucosa oral sana, de pacientes trasplantados renales tratados con CsA, se encuentra en un 92,31% de

los casos presente el VPH, por lo que se cree que el VPH puede tener una actividad proliferativa aditiva a la CsA.¹⁶¹

1.2.2.1.3. INFECCIONES POR BACTERIAS

Las bacterias constituyen la segunda causa de infección en los trasplantados renales (tras los virus) y la primera durante el primer mes postrasplante.¹⁰²

Las bacterias grampositivas, sobre todo el género *Staphylococcus* producen las infecciones de la herida quirúrgica y también en algunos casos endocarditis. Las bacterias gramnegativas, especialmente las enterobacterias y *Pseudomonas* suelen producir infecciones urinarias.¹⁰² Las bacterias grampositivas, gramnegativas y las anerobias pueden causar lesiones gingivales e infecciones periodontales incluyendo gingivitis ulcerativa necrotizante.⁹¹

También se ha visto como el trasplantado renal tiene un riesgo aumentado de contraer tuberculosis, debido a la inmunosupresión. La tuberculosis en estos pacientes tiene una presentación atípica dificultando el diagnóstico. Suele aparecer como fiebre de origen desconocido, pero también pueden existir lesiones pulmonares concomitantes.^{162,163} A nivel oral pueden aparecer lesiones o ulceraciones crónicas solitarias.⁹¹

En la siguiente tabla (tabla VII) se resumen las infecciones orales de los pacientes trasplantados de riñón.

TIPO	ORGANISMO	MANIFESTACIÓN ORAL
FÚNGICA	CANDIDIASIS	Lesiones pseudomembranosas, eritematosas, queilitis angular, candidiasis subplaca
	ASPERGILIOSIS	Úlceras necróticas amarillentas y negruzcas
	CRİPTOCOCOSIS	Ulceraciones solitarias crónicas
VIRAL	VHS	Herpes labial recurrente, gingivostomatitis atípica
	VVZ	Varicela y úlceras y vesículas múltiples unilaterales asociadas a una rama nerviosa
	CMV	Úlceras crónicas dolorosas
	VEB	ELPT, Mononucleosis y leucoplasia vellosa
	VH8	Sarcoma de Kaposi
	VPH	Lesiones verrucosas e hiperplasia epitelial focal
BACTERIANA	GRAM+, GRAM-, ANAEROBIAS	Infecciones periodontales y gingivales destructivas, incluyendo gingivitis ulcerativa necrotizante
	TUBERCULOSIS	Ulceraciones crónicas normalmente solitarias

Tabla VII. Infecciones orales en pacientes trasplantados de riñón

1.2.2.2. Leucoplasia Velloso

La leucoplasia vellosa (LV) es una lesión blanca localizada principalmente en los bordes laterales de la lengua y a veces en la mucosa oral adyacente que se caracteriza por un aspecto plegado lineal que se describió inicialmente como “velloso”.^{94,97,118,135,137,148-153,164}

La LV fue descrita por primera vez en 1984 por *Greenspan*¹⁵⁶ en pacientes con infección por VIH. Posteriormente se observó como esta lesión aparecía también en pacientes trasplantados de órganos y en otros pacientes inmunocomprometidos.^{93,94,135,137,148-153} La prevalencia de LV en trasplantados de órgano sólido varía entre un 4-13%. Los estudios son muy dispares, ya que muchos encuentran presencia de VEB pero no presencia de LV oral.

*Schmidt-Westhausen y cols*¹⁴⁸ evaluaron la presencia de LV en 50 trasplantados de corazón. En un 20% de los pacientes se detectó el VEB en mucosa oral, pero sólo un 4% de los pacientes sufrieron LV (dos casos).

*King y cols*⁹³ en su estudio acerca de la prevalencia de lesiones orales en trasplantados de riñón encontraron una prevalencia de LV de 11,3% en el grupo de trasplantados. Ningún paciente del grupo control sufrió LV, por lo que la LV fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados de riñón.

*Schmidt-Westhausen y cols*¹⁵⁰ en otro estudio posterior en 33 trasplantados de hígado, detectaron en 5 casos presencia de VEB, pero sólo un 9,09% de los pacientes (tres pacientes) presentaron lesiones orales.

*De la Rosa y cols*¹⁰⁰ encontraron una prevalencia de lesiones compatibles con LV del 13% en 90 pacientes trasplantados de riñón. No encontraron asociación entre la presencia

de LV y el recuento de leucocitos totales, la dosis o los niveles de CsA en sangre, la dosis de prednisona o azatioprina o el uso de antimicrobianos en el momento del estudio.

Los rasgos histológicos de la LV son hiperqueratosis y acantosis con una zona de células aumentadas de tamaño (células coilocíticas) en la región superior del estrato espinoso, apareciendo también un infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo.^{147,152} Hay estudios que muestran una disminución de las células de Langerhans en las lesiones de LV, hecho que puede ayudar a la reactivación del virus latente o ser una secuela de dicha infección.^{146,152}

Como se ha comentado anteriormente en el apartado de infecciones orales por VEB, existe asociación entre la aparición de LV y la presencia de infección por VEB.^{135,137,148-153} Puede no existir LV y sí infección por VEB en los bordes laterales de la lengua u otras localizaciones de la mucosa oral.^{148,150,152,153} También hay casos descritos de asociación de LV a infección por VPH.¹⁵² Por estar asociada al VEB la LV responde al tratamiento con Aciclovir^{147,152} y otros antivíricos¹⁵².

Hay casos descritos de lesiones clínica e histológicamente similares a la LV pero no asociadas al VEB denominadas pseudo LV (LV-like), que pueden corresponder en algunos casos a lesiones como leucodema y nevus blanco esponjoso.¹⁵³ Esta pseudo LV ha sido descrita en pacientes trasplantados de riñón y de médula ósea.^{165,166}

Para el estudio de la infección por VEB en lesiones de LV se utiliza la técnica de raspado. Se raspa la lesión con una espátula, el material se extiende en un porta, se seca y se almacena a 4 grados hasta que se evalúe mediante microscopio electrónico,¹⁴⁸ técnicas de inmunohistoquímica,¹⁴⁹ PCR^{135,151,153,167} o inmunofluorescencia¹⁵³. Según ciertos estudios, tras la técnica de raspado se llega a detectar VEB en mucosa oral sana de

pacientes trasplantados renales en 86,6% de los casos (46,6% en el caso de sujetos sanos) tras procesar la muestra mediante PCR.

La significación clínica de la LV en pacientes trasplantados de órganos es difícil de determinar. En los pacientes con infección por VIH es un marcador patognomónico que determina la progresión de la enfermedad. En los pacientes trasplantados se observa como un marcador de un aumento del grado de la inmunosupresión o reacción frente al injerto trasplantado (en muchos de los casos aparece después de periodos de rechazo en los que es necesario mayores dosis de inmunosupresores).^{94,146,149} La orofaringe, la lengua y los conductos parotídeos actúan como reservorio para el VEB. La inmunosupresión puede causar que el genoma del VEB se mueva desde el citoplasma hacia el núcleo celular, éste aumenta la diferenciación celular y es activado durante la fase final de diferenciación en las células epiteliales de la lengua.¹⁴⁸

En muchos casos, la LV en pacientes trasplantados es un descubrimiento casual. El diagnóstico debe ser confirmado mediante la biopsia y posterior procesamiento de la muestra para encontrar asociación con el VEB. La lesión no suele dar sintomatología y suele remitir tras disminuir las dosis de tratamiento inmunosupresor.^{146,168}

Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre la LV y el resto de lesiones blancas que aparecen en la mucosa oral (candidiasis, liquen plano, psoriasis, lupus, queratosis, leucodema, nevus blanco esponjoso) ya que estas lesiones orales tienen una apariencia similar clínicamente y pueden aparecer de forma concomitante.^{94,147,153,169,170} La candidiasis puede aparecer como infección oportunista no implicada en la lesión de LV.^{147,152}

1.2.2.3. Ulceraciones bucales

Las ulceraciones bucales también llamadas aftas orales es un cuadro clínico caracterizado por la aparición de una sensación extraña localizada en la mucosa (parestesia mucosa) con instauración de un área eritematosa que sufre rápidamente necrosis central, dando lugar al afta, entidad clínica caracterizada por una ulceración, generalmente pequeña (0,3-1cm), con área central blanco-amarillenta poco profunda, recubierta de exudado fibrinoide limpio y homogéneo, aunque a veces pseudomembranoso, bordes planos o muy ligeramente sobreelevados, bien definidos y rodeadas por un halo intensamente eritematoso. Suelen ser múltiples, muy dolorosas y pueden aparecer consecutivamente, generalmente en mucosa yugal, cara interna de labios y lengua. Habitualmente curan al cabo de 7-12 días aunque su recidiva es frecuente.¹¹⁸

Las úlceras bucales aparecen con gran frecuencia en la población general. Su etiología es desconocida pero su aparición se ha relacionado con factores ambientales, estrés emocional, factores alérgicos, enfermedades gastrointestinales,... Hoy se acepta que intervienen mecanismos de base inmunológica mediados por linfocitos T, por lo que a priori no es de extrañar la aparición de dicha patología en pacientes con inmunosupresión.¹¹⁸

La aparición de lesiones ulcerosas bucales en pacientes trasplantados es de gran relevancia ya que disminuye la calidad de vida del paciente. Ninguno de los estudios de prevalencia de lesiones orales en pacientes trasplantados renales muestra presencia de ulceraciones aftosas orales,^{93,100} sin embargo hay casos descritos en la literatura que relacionan la aparición de úlceras orales con la ingesta de inmunosupresores en pacientes trasplantados sobre todo con el Micofenolato mofetil^{171,172}, el Sirolimus¹⁷³⁻¹⁷⁶ y el FK-

506^{177,178}. Según el estudio de *Montalbano y cols*¹⁷⁶, un 24,2% de 175 pacientes trasplantados de hígado tratados con Sirolimus sufrieron ulceraciones orales, y según otro estudio de *van Gelder y cols*¹⁷⁴ nueve de 15 pacientes presentaron úlceras orales al añadir Sirolimus al protocolo de tratamiento para reducir la toxicidad producida por el FK-506.

No está claro si la aparición de úlceras relacionadas con el tratamiento inmunosupresor está causada por un aumento en la inmunosupresión, por un descenso o retirada de los corticosteroides o es debido, en el caso del Sirolimus, al uso de cápsulas por vía oral que contienen emulsión de dicho fármaco.⁹⁷ También es necesario realizar el diagnóstico diferencial de úlceras orales en pacientes inmunocomprometidos con diferentes patologías que pueden dar como resultado lesiones ulcerosas como infecciones que pueden ser producidas por un aumento en la inmunosupresión (sobre todo de tipo vírico, los CMV pueden originar ulceraciones orales), tumores y efectos tóxicos de la medicación.^{174,177}

El tratamiento es complejo y no existe una medida preventiva o terapéutica totalmente eficaz. Los corticoides locales y sistémicos continúan siendo la piedra angular del tratamiento de estas lesiones, sobre todo en los casos de aftas mayores persistentes, donde la sintomatología de dolor y disfagia obliga a adoptar medidas enérgicas. También ha sido usada la Talidomida y la Colchicina.^{177,178} Otros estudios muestran como en el caso de úlceras bucales producidas por inmunosupresores, al disminuir la dosis¹⁷⁷ o retirar el fármaco inmunosupresor causante, desaparecen dichas lesiones¹⁷⁴.

1.2.2.4. Agrandamiento gingival

El **agrandamiento gingival (AG)** es un cuadro clínico caracterizado por un aumento del tamaño de la encía, fundamentalmente en su porción libre. Constituye la expresión clínica de diversas alteraciones de carácter local o sistémico entre las que cabe destacar aquellas producidas como consecuencia de la administración de algunos fármacos.¹⁷⁹⁻¹⁹¹

El AG asociado a tratamiento farmacológico puede ser dividido en tres categorías: el causado por la CsA que es un potente inmunosupresor, el producido por antihipertensivos bloqueantes de los canales de calcio (BCC) y el causado por anticonvulsivantes como la Fenitoína.¹⁹²⁻¹⁹⁸ El AG inducido por estos medicamentos es clínicamente indistinguible variando de firme y fibroso a edematoso y hemorrágico.^{179,192}

En nuestro caso, revisaremos más a fondo el AG causado por la **CsA**, inmunosupresor usado como tratamiento primario o en combinación con otros fármacos inmunosupresores para prevenir el rechazo del órgano trasplantado,^{192,199} y el AG producido por los **BCC**, usados con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes trasplantados, debido a su gran efectividad.²⁰⁰

1.2.2.4.1. FARMACOLOGÍA DE LA CICLOSPORINA A (ver apartado 1.1.7.3)

La CsA fue aislada en Suiza en 1970 como un metabolito de la especie *Tolypocladium inflatum* Gams, procedente de un hongo que tenía poca capacidad antifúngica, pero sin embargo tenía una potente actividad inmunosupresora.¹⁹² El descubrimiento de la CsA es

atribuido a *Jean Borel*, y su primer uso terapéutico fue realizado por *Calne* en 1978,¹⁹⁸ en pacientes trasplantados de riñón. La farmacología fue descrita en el apartado 1.1.7.3.

1.2.2.4.2. FARMACOLOGÍA DE LOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

Los BCC se descubrieron en 1962 cuando *Hass* y *Hartfelder* observaron que el Verapamilo un derivado del espasmolítico papaverina, poseía efectos vasodilatadores coronarios y efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. En 1967, *Fleckenstein* sugirió que dichos efectos se debían a la inhibición del proceso de acoplamiento excitación-contracción, como consecuencia de la reducción de la entrada de calcio desde el exterior hacia el interior del miocito cardíaco, a través de los canales de calcio dependientes de voltaje. Hoy se conocen múltiples fármacos, que si bien gozan de un mecanismo de acción común, como es bloquear los canales de calcio del subtipo L, a nivel cardíaco y fibra vascular y no vascular lisa poseen estructuras químicas muy diversas. Los BCC forman tres grupos fundamentales:^{56,192,201}

- Las *1,4-dihidropiridinas* cuyo cabeza de serie es el nifedipino. Dentro de este grupo se encuentra también el Amlodipino, Nicardipino, Isradipino, Nitrendipino y Felodipino.
- Las *bencilalquilaminas* cuyo prototipo es el Verapamilo.
- Las *benzotiazepinas* cuyo representante es el Diltiazem.

La contracción de los pequeños vasos de resistencia es una función de las oscilaciones de la concentración citosólica del calcio libre en las células musculares lisas de la pared arteriolar. La señal vasoconstrictora consiste en una elevación del calcio citosólico, a expensas de la entrada de calcio en la célula a través de canales de calcio dependientes del subtipo L. Estos canales son la diana específica de los BCC que, uniéndose a receptores acoplados a dichos canales, precipitan su cierre, la caída de los niveles citosólicos de calcio y la vasodilatación. Si bien el mecanismo de acción es común, la potencia vasodilatadora del Nifedipino es mucho mayor que la del Verapamilo, siendo la de éste ligeramente mayor que la del Diltiazem. Este efecto vasodilatador disminuye la hipertensión arterial.⁵⁶

Las aplicaciones terapéuticas de los BCC son prevenir la angina de pecho y el tratamiento de la hipertensión arterial a largo plazo.⁵⁶ En los pacientes trasplantados, sobre todo en los trasplantados renales, se utiliza como protector renal en los casos de insuficiencia renal secundaria al uso de CsA.¹⁹²

El Amlodipino y el Nifedipino, que son los BCC más frecuentemente usados en los pacientes trasplantados renales, tienen diferentes características farmacodinámicas. El Amlodipino necesita un mecanismo activo de transporte para cruzar las membranas celulares debido a su polaridad. Por el contrario, el Nifedipino es lipofílico y puede disolverse rápidamente en la membrana celular y pasar al citoplasma aumentando la interacción celular con los tejidos.^{202,193}

El Amlodipino y el Nifedipino tienen también diferentes características farmacocinéticas, a pesar de ser dihidropiridinas. El Nifedipino tiene una corta vida media y un pequeño volumen de distribución, se absorbe por vía oral con gran rapidez, alcanza su concentración máxima en 20-45 minutos y presenta una semivida de eliminación de 3 horas. El efecto hipotensor comienza a los 20 minutos y perdura 4-6 horas, lo que obliga a

administrarlo 3-4 veces al día. Las nuevas dihidropiridinas de segunda generación (Isradipino, Felodipino, Amlodipino, Nisoldipino y Nitrendipino) muestran mejor perfil farmacocinético. El Amlodipino tiene una vida media larga y un gran volumen de distribución, se absorbe lentamente por vía oral, alcanzando picos plasmáticos a las 6-12 horas. Su vida media es, con diferencia, la más prolongada de las dihidropiridinas: 35-48 horas. Todo ello contribuye a que sus efectos hipotensores se instauren más lentamente y se prolonguen durante más tiempo.^{193,203}

1.2.2.4.3. PREVALENCIA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Los primeros casos de AG por CsA fueron publicados, tan pronto como existieron resultados de trabajos clínicos del tratamiento con CsA, por *Rateitschak-Plüss y cols*²⁰⁴ en 1983. En dicho estudio se observó la presencia de AG en 50 trasplantados renales.²⁰⁴ El AG por CsA fue ampliamente revisado en los años 80 y sigue siendo estudiado hoy en día, ya que no se conoce su mecanismo etiopatogénico.^{179,205}

Todos los BCC se han relacionado con la aparición de AG.²⁰⁶ El Nifedipino es el BCC más frecuentemente asociado con la presencia de AG.²⁰⁷ El AG producido por el tratamiento con Nifedipino fue publicado por primera vez en 1984²⁰⁸, poco tiempo después se descubrirían casos de AG debidos al tratamiento con Diltiazem, Verapamilo, Amlodipino, Nitrendipino y Felodipino.^{206,209-215}

La prevalencia de AG en pacientes trasplantados varía según los diferentes estudios realizados. Las cifras de prevalencia de AG asociado al tratamiento por CsA varían del 2% al 81%.^{101,179,205,216-221} Los pacientes trasplantados de corazón son los que presentan mayor prevalencia de AG²²²⁻²²⁴, seguidos de los trasplantados de hígado y de riñón^{222,224}.

Las cifras de prevalencia de AG asociadas al tratamiento con BCC varían según el fármaco estudiado. La prevalencia de AG por tratamiento con Nifedipino se encuentran entre un 6,3 y un 85%^{206,225-228}, la prevalencia de AG por tratamiento con Diltiazem se encuentra entre 2,2-74%^{226,227} y la prevalencia de AG asociado al tratamiento con Amlodipino es significativamente menor alcanzando valores entre 1,7-3,3%^{227,229}.

Aunque la CsA y los BCC pueden producir AG de manera independiente, existen trabajos acerca del efecto combinado de la CsA y los BCC sobre el AG. De hecho, muchos pacientes trasplantados renales toman ambas medicaciones, la CsA como tratamiento inmunosupresor y los BCC para contrarrestar el efecto hipertensivo de la CsA. Existen trabajos que muestran que los pacientes que toman CsA y BCC tienen mayor prevalencia y/o severidad de AG que aquellos que sólo toman una de ellas.^{101,181,193,206,220,230-235} También se ha observado como el tratamiento asociado de CsA y Fenitoina tiene un efecto sinérgico sobre el AG.²³⁶

La prevalencia de AG en pacientes que toman CsA en combinación con Nifedipino varía entre un 48-60%.^{193,220,230,232,233,237,238} Sólo existe un trabajo que valora la prevalencia de AG en pacientes que toman de manera simultánea CsA y Amlodipino y la prevalencia encontrada fue de un 72%.¹⁹³ *James y cols*¹⁹³ realizaron un estudio en el que compararon la prevalencia y severidad del AG en pacientes que tomaban CsA y Amlodipino y CsA y Nifedipino. La prevalencia de AG fue mayor en el grupo de pacientes que tomaban CsA y Amlodipino, sin embargo, el AG fue más severo (aunque no estadísticamente significativo) en los pacientes que tomaban CsA y Nifedipino.

Existe un trabajo realizado por nuestro equipo que valora el AG en pacientes trasplantados renales. Los pacientes que tomaban CsA y Nifedipino tuvieron una prevalencia de AG de 90,3%, en pacientes que tomaban CsA y Amlodipino 58,1% y en los

pacientes que tomaban sólo CsA una prevalencia de 51,6%. Los pacientes que tomaban CsA y Nifedipino sufrieron un AG más severo que los pacientes que tomaban CsA y Amlodipino y CsA.²³⁵

1.2.2.4.4. LOCALIZACIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

El AG aparece asociado a los dientes, en los pacientes edéntulos no suele aparecer AG,^{179,239} pero han sido descritos casos de AG en pacientes edéntulos, donde el trauma y la infección por *Candida* actúan como factores precipitantes²⁰⁴.

La distribución del AG en pacientes tratados con CsA y/o BCC es la siguiente, los niveles de AG suelen ser mayores en las papilas interdentes vestibulares que en lingual o palatino y no suele existir diferencia entre los sectores superiores e inferiores.^{195,197,216,240} El AG es mayor en la región canina y es menos marcado en los incisivos superiores, premolares y molares.²⁴⁰ El aumento de placa e inflamación gingival a nivel de caninos puede explicar la aparición de mayor AG en esta zona.²⁴⁰ El AG suele estar limitado a la encía queratinizada pudiendo extenderse coronalmente interfiriendo con la oclusión, masticación y habla.^{197,239} Los tejidos suelen ser lobulados, fibrosos y suaves, en los casos en los que existe inflamación añadida sangran rápidamente al sondaje.^{239,241}

1.2.2.4.5. CRONOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

El AG suele aparecer de uno a tres meses después de comenzar el tratamiento con fármacos asociados al AG.^{197,242} El AG aumenta progresivamente durante algunos meses, llegando a estabilizarse después de seis meses a un año de tratamiento.^{179,197,222,224,243} Los

cambios en la dosis del fármaco y la presencia de otras enfermedades sistémicas asociadas pueden modificar la evolución del AG y producir mayores cambios gingivales.¹⁷⁹

1.2.2.4.6. HISTOPATOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Estudios ultraestructurales acerca del AG muestran que el aumento de volumen de la encía se debe fundamentalmente a una respuesta del tejido conectivo y no a una respuesta de las células epiteliales.²⁴⁴

En el estudio histopatológico del AG se observa tejido conectivo con una capa epitelial paraqueratinizada de espesor variable con crestas epiteliales que penetran hacia el tejido conjuntivo y un aumento de su vascularización. Existe una acumulación excesiva en el tejido conectivo de proteínas de matriz extracelular como colágeno y sustancia amorfa y un aumento de la densidad de los fibroblastos. Existen estudios que han mostrado como en los casos de AG los fibroblastos tienen una actividad mitocondrial y metabólica aumentada.²⁴⁵ También hay un aumento de las células inflamatorias como células plasmáticas, linfocitos y monocitos. Existe acantosis y paraqueratosis del epitelio, pseudoepitelización y cambios mixomatosos.^{192,197}

1.2.2.4.7. PATOGENIA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

A pesar de existir numerosos estudios acerca de los posibles factores de riesgo del AG, el mecanismo de acción exacto sigue siendo hoy desconocido. No todos los pacientes tratados con CsA y/o BCC desarrollan AG, por ello se han estudiado factores de riesgo como la edad, la predisposición genética, las variables farmacocinéticas de los

medicamentos, la inflamación por placa bacteriana, los cambios inmunológicos y factores de crecimiento obteniendo resultados poco concluyentes y en algunos casos contradictorios.

Existen estudios que muestran que la prevalencia de AG en los hombres es mayor que en las mujeres,^{219,223,227,246} sin embargo otros estudios no han observado diferencias respecto al **sexo**^{222,224}. La **edad** está inversamente relacionada.^{200,222,224,247-251} Los estudios clínicos sugieren que los niños y adolescentes (es especial los varones)²⁵² son más susceptibles al AG que los adultos.^{197,217,247} Existen trabajos que muestran la posible interacción entre la CsA, las hormonas sexuales y los fibroblastos gingivales.²⁰⁵ Se cree que el hecho de que los niños y adolescentes estén más expuestos a desarrollar AG es debido a un posible aumento en el metabolismo androgénico del fibroblasto gingival producido por la CsA y el nifedipino. La CsA y el Nifedipino muestran un similar aumento del metabolismo androgénico, metabolizando rápidamente testosterona para activar el metabolito 5 α -dihidrotestosterona que induce la formación de tejidos.²⁵³ El metabolismo de la actividad androgénica puede originarse en subpoblaciones de fibroblastos gingivales y causar un aumento en la síntesis de colágeno o una disminución de esta misma actividad. Por lo tanto los cambios en el metabolismo androgénico pueden aumentar este efecto indeseable en niños y adolescentes.^{179,192}

La CsA y los BCC inducen alteraciones en la **homeostasis del tejido conectivo gingival**. La medicación puede producir un aumento en la matriz del tejido conectivo, lo que originaría el AG.²⁵⁴ Estudios in vitro han mostrado que la CsA causa un aumento significativo de la síntesis de colágeno, pero no de la síntesis de ADN, con un aumento en el nivel de procolágeno tipo I.²⁵⁵ La CsA al poseer un efecto inmunosupresor inhibe la

producción de interleuquinas (las últimas citoquinas de la cadena son potentes estimuladoras de la producción de colagenasa de los fibroblastos) que destruyen el colágeno sobrante, por lo que aumenta la presencia de colágeno.¹⁹²

Se ha demostrado que la CsA tiene un efecto mitogénico dosis dependiente sobre los fibroblastos.²⁵⁶⁻²⁵⁹ El fármaco estimula la producción de proteínas, colágeno e IL-6 por lo fibroblastos, lo que originaría el AG.²⁶⁰⁻²⁶³

La producción de colágeno por los fibroblastos gingivales está controlada por la síntesis y liberación de metaloproteinasas e inhibidores de las metaloproteinasas en los tejidos. También existen trabajos que muestran como la CsA es capaz de aumentar la proliferación de fibroblastos²⁶⁴ y como la CsA disminuye la actividad de la colagenasa, la elastasa²⁶⁵ y las metaloproteinasas de matriz (MPM) tipo 1 y 3^{197,266} de los tejidos. Los estudios muestran como la CsA no tiene un efecto significativo sobre los niveles de MPM tipo 1, pero bajos niveles de función inhibidora de la MPM puede jugar un papel importante en la patogénesis del AG.²⁶⁶ También se ha estudiado como estos fármacos pueden alterar la función de los mastocitos gingivales. Se ha observado como los mastocitos positivos a quinasa juegan un papel en la formación del AG por CsA sin medicación conjunta con Nifedipino. A este respecto el AG producido por Nifedipino es diferente al producido por CsA, ya que el Nifedipino no afecta el número de las diferentes subclases de mastocitos.²⁶⁷

Se ha estudiado la relación de las **variables farmacocinéticas del medicamento** con la incidencia y severidad del AG. Se ha observado como es necesaria cierta concentración de la droga en sangre o su metabolito para activar los fibroblastos gingivales.¹⁷⁹ Existen estudios que han observado que el AG por CsA es dosis dependiente, la incidencia de AG

por CsA aparece con más frecuencia en pacientes con niveles altos de CsA en sangre,^{217,265,268} (según algunos estudios más de 400 ng/ml)²⁶⁸ aunque hay trabajos en los que no se ha encontrado relación entre la dosis y niveles altos de CsA en sangre y la aparición de AG.^{179,197,269} Otros estudios reflejan relación entre la concentración de CsA en saliva y el grado de AG.^{179,269} También se ha estudiado el efecto de la placa bacteriana como reservorio de CsA en boca, la concentración de CsA en la placa dental se ha mostrado mayor que los niveles de concentración encontrados en sangre y otros tejidos. Actualmente los estudios se centran en encontrar un aumento de concentración de CsA y BCC en el fluido crevicular gingival, que puede dar diferentes cambios a nivel de los tejidos gingivales.^{179,222,224,270} Por ejemplo, se ha visto relación entre niveles altos de Nifedipino a nivel del fluido crevicular y la presencia de AG.²⁷⁰ También existen estudios que muestran una relación entre la presencia y severidad de AG y la duración de tratamiento con CsA y Nifedipino.^{220,271}

La **inflamación producida por la placa bacteriana** también puede agravar la aparición de AG.^{217,219,222,224,269,272-277} Se ha visto como la inflamación gingival producida por la placa bacteriana aumenta la expresión del AG, y así los pacientes que tienen peor higiene oral antes de comenzar el tratamiento con CsA, tienen una mayor predisposición a sufrir un AG severo.^{197,269,278} La mala higiene oral aumenta el AG, induce cambios inflamatorios en el tejido gingival e interacciones entre el medicamento y los fibroblastos gingivales.^{179,271} De esta forma se ha visto que el AG es mayor si existe sangrado y bolsas periodontales.^{219,278} También se ha observado como los pacientes que toman inmunosupresores tienen menos inflamación gingival y bacterias periodontopatógenas,¹⁹⁹

de esta forma la inflamación gingival es menor en trasplantados renales que en pacientes con insuficiencia renal crónica o en pacientes tratados con hemodiálisis.²⁷²

El AG también depende de la **susceptibilidad de los fibroblastos gingivales**. Los fibroblastos gingivales, en pacientes que toman CsA y sufren AG muestran características de síntesis y secreción de proteína activa, con reducidos cambios citotóxicos o degenerativos. Una mayor proporción de células contienen bandas microfilamentosas con nodos semiperiódicos densos, indentaciones nucleares y una lámina basal asociada a uniones de estroma en las células. Estas células se conocen como miofibroblastos y han sido encontrados en varias presentaciones patológicas caracterizadas como fibropatías.¹⁷⁹ Otros estudios referentes a los cambios estructurales han sugerido que la causa de que la CsA induzca AG es una hipersensibilidad al medicamento.^{244,279} Esta hipótesis está basada en el descubrimiento de abundante sustancia amorfa en comparación a material fibroso, y un marcado infiltrado celular plasmático en los tejidos gingivales. Esto sugiere que algunos individuos sean más susceptibles al AG que otros.

Se ha estudiado también la relación del AG con la **infección por papilomavirus** (PPV), llegando a la conclusión de que la supresión de la función de los linfocitos T por la CsA puede aumentar la infección por PPV, que puede ser un factor aditivo a la acción proliferativa de la mucosa oral por la CsA.¹⁶¹

Referente a la **predisposición genética**, no todos los pacientes que toman CsA con o sin BCC llegan a sufrir AG, por lo tanto hay pacientes que responden ante estos fármacos y otros no. Por esto, la susceptibilidad individual al AG se atribuye a la predisposición

genética.^{271,278,280} Actualmente se reconoce que los fibroblastos gingivales funcionan de forma heterogénea en respuesta a varios estímulos.²⁸⁰ Se ha visto como la CsA puede reaccionar con diferentes subpoblaciones de fibroblastos y causar un aumento en la síntesis de proteínas y la proliferación celular. Algunos autores han sugerido que el AG es debido a una sensibilidad de los individuos al fármaco o sus metabolitos.^{192,281} Existen estudios que muestran que la CsA y su mayor metabolito OL-17 reaccionan con un fenotipo específico o con una subpoblación de fibroblastos, causando un aumento en la síntesis de proteínas y un aumento en el nivel de proliferación celular.¹⁹² Existe una predisposición inmunogenética que debe tenerse en cuenta en la patogénesis del AG. Existen estudios en los que se han identificado los fenotipos HLA-B37²⁴⁶ y HLA-DR2²⁸² como posibles factores de riesgo en la aparición y severidad del AG y como el fenotipo HLA-DR1^{282,283} parece tener un papel protector sobre el AG producido por CsA. El polimorfismo en el gen TGF- β 1 en el codón 25 es un factor independiente que influye en la aparición de AG severo en pacientes susceptibles.²³⁴ Existen estudios acerca de si la expresión genética de matriz extracelular de proteoglicanos induce AG, los resultados de estos estudios muestran que el AG por CsA está asociado a la expresión de perlecan, una membrana de proteoglicanos típica pero no de decorin, biglican o versican.²⁸⁴

Durante estos últimos años las técnicas de biología celular y molecular han aclarado la relación de varios **factores de crecimiento** con el control de la homeostasis en el tejido conectivo. Estos factores de crecimiento son el blanco celular para este tipo de medicación y su activación puede ser importante en la patogénesis del AG. Por ejemplo en los estudios realizados para la Fenitoína se ha visto su interacción con el factor de crecimiento epidérmico (FCE) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP).¹⁷⁹ También

existen estudios que no muestran relación entre la patogénesis del AG por medicamentos y el FCDP.²⁸⁵ La CsA también puede afectar el FCE, dando lugar a un aumento de los receptores de superficie celular para dicho factor con lo que el FCE aumenta la síntesis de matriz extracelular por los fibroblastos provocando AG.^{286,287} También se ha visto como la CsA aumenta la síntesis de factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (FCT $\beta 1$) en el fluido crevicular²⁸⁸ y en encía humana²⁸⁹ que puede ser uno de los factores asociados al AG unido a la acumulación de placa²⁹⁰. Existen estudios que muestran una mayor expresión de ARN mensajero para FCT $\beta 1$ y factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) en encía edéntula y tejidos blandos orales de ratas que recibían CsA. Por lo tanto la CsA puede suprarregular la expresión de los genes de FCT $\beta 1$ ²⁹¹ y FCVE^{291,292} y la secreción proteica e inducir así la aparición de AG. También otros trabajos muestran que la producción de fenotipos alta e intermedia de FCT $\beta 1$ y el genotipo heterocigótico 10T/C para FCT $\beta 1$ pueden ser considerados factores de riesgo del AG en pacientes tratados con CsA.²⁹³

Los **mecanismos moleculares** por los que la CsA provoca AG son mal conocidos, pero en los últimos años se han producido grandes avances, sobre todo relacionados con el estudio del posible papel que pueden ejercer diversas citoquinas como las Interleukinas (IL). Diversos estudios han demostrado que la CsA produce un aumento de la expresión de los genes de IL-6 en la encía humana.^{260,289,294-296} Mediante radioinmunoensayo se ha comprobado un incremento de la cantidad de IL-6 producida por las células del tejido conectivo de los sujetos tratados con CsA y también se ha observado un aumento de expresión del ARNm de IL-6 a nivel gingival.²⁶⁰ Otros estudios han demostrado una disminución de los niveles séricos de IL-6;²⁹⁷ aunque la capacidad de la CsA para inhibir o estimular la activación génica es célula dependiente, no es raro que la CsA pueda inhibir la

producción de IL-6 en las células mononucleares periféricas y simultáneamente estimule la producción de IL-6 en los fibroblastos gingivales.²⁹⁸ Se ha sugerido también que la IL-6 actúa como un regulador negativo de la actividad fibroblástica.^{262,263,298,299} Si esto es cierto los niveles aumentados de IL-6 que se han demostrado en la encía agrandada pueden representar una respuesta reactiva del huésped en un intento de suprimir la actividad fibroblástica y el consiguiente aumento en la producción de matriz extracelular. De este modo los niveles incrementados de IL-6 pueden ser una respuesta secundaria o adaptativa a los cambios tisulares en los niveles de otras citoquinas/mitógenos. También la IL-6, de forma similar a la IL-1, produce un incremento en la producción de FCDP. Además, la IL-6 puede actuar como un mitógeno para fibroblastos y ser responsable del AG. La CsA es capaz de inhibir la síntesis de un amplio espectro de citoquinas, lo que sugiere que el incremento observado en los niveles de IL-6 en la encía con agrandamiento es el resultado de un aumento en la regulación de la síntesis.³⁰⁰

Igualmente, se ha visto como la IL-15 puede jugar un papel en la patogénesis de AG por CsA debido a su interacción con la CsA y su papel en la apoptosis y la inflamación,^{301,302} de hecho se ha observado también un aumento de IL-15 en fluido crevicular en pacientes tratados con CsA, mientras que en los sujetos controles no se observó dicho aumento.³⁰²

También se ha demostrado que citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β pueden aumentar la expresión y la actividad de la enzima cicloxigenasa 2 (COX-2) y la síntesis de prostaglandinas sugiriendo que los mecanismos inflamatorios pueden contribuir al aumento de volumen que la CsA produce en el tejido gingival.³⁰³

Se ha visto como un nivel bajo de células Natural Killer (NK) es importante en la expresión de cambios inflamatorios inducidos por placa para la aparición de AG, estas

células pueden influir en la actividad inductora y proliferativa del AG, sin embargo los linfocitos CD4+ y CD8+ parecen no influir en estas funciones.³⁰⁴

Se ha estudiado también el efecto de la CsA en la actividad kinasa. Los resultados muestran que la proteína kinasa mitógena activada y la 3-fosfatidilinositol kinasa son fundamentales para la proliferación de los fibroblastos gingivales.²⁸⁹

También en ratas se ha mostrado como el tratamiento con CsA reduce la producción de E-caderina pero aumenta la producción de β -catenina, ciclina D1 y antígeno proliferativo nuclear celular. Por lo que la CsA puede regular a la baja la expresión genética de E-caderina, dando lugar a la proliferación celular epitelial del AG.³⁰⁵ También se ha sugerido que el aumento en el grosor del epitelio observado en el AG producido por CsA se asocia a un aumento de la actividad proliferativa de los queratinocitos.¹⁷⁹

En la figura 5 podemos observar de forma resumida los factores etiopatogénicos del AG.

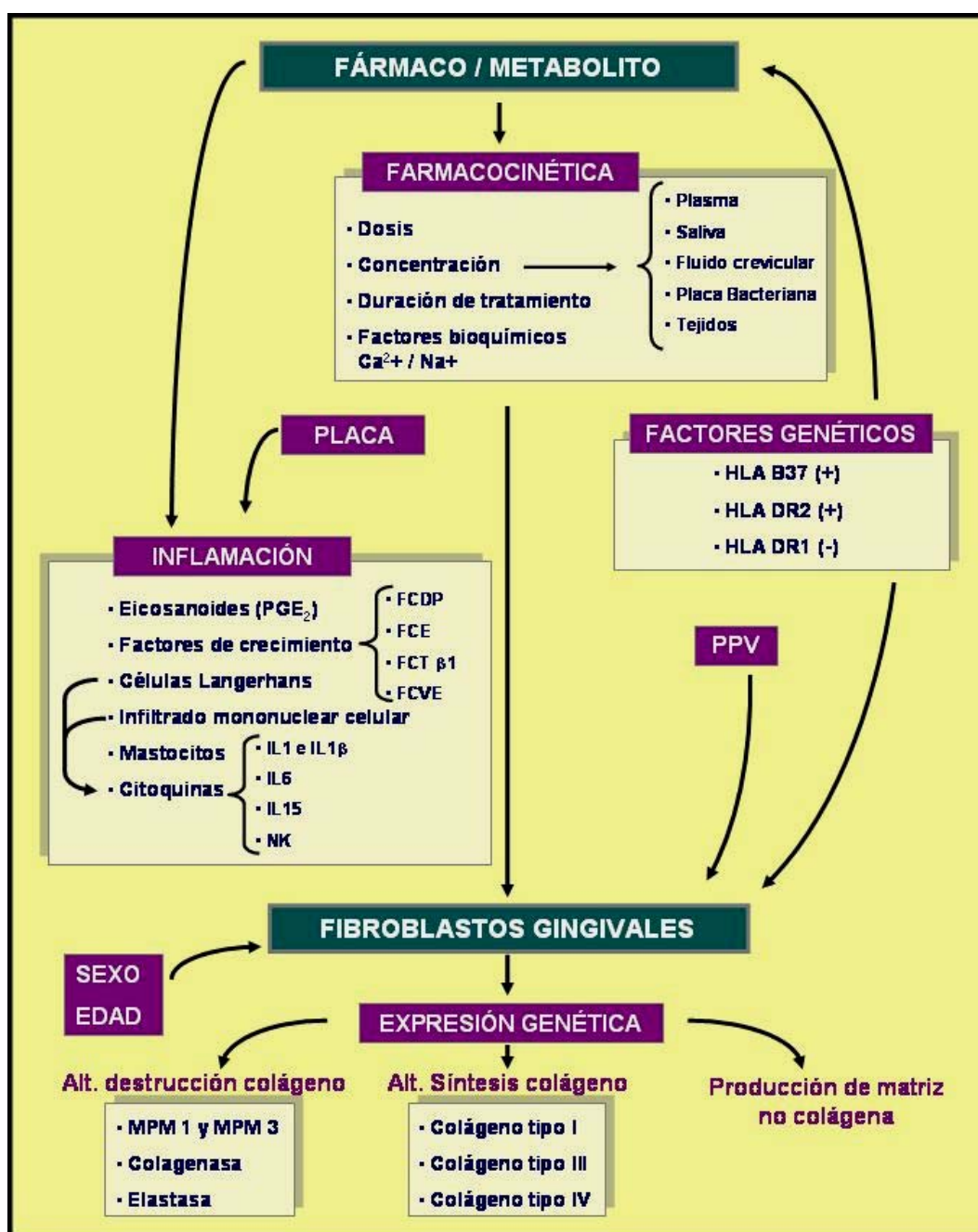


Figura 5. Factores etiopatogénicos del AG. Cuadro modificado del original de Seymour y cols 1996.¹⁷⁹

1.2.2.4.8. TRATAMIENTO DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Para el correcto tratamiento de los pacientes con AG es necesario conocer la progresión de estas lesiones en el tiempo, y qué grados de AG comprometen la salud gingival del paciente, con el fin de aplicar el tratamiento periodontal más adecuado en cada caso.³⁰⁶

Para la medición del AG existen numerosos índices de AG, que nos permiten evaluar las lesiones en el tiempo.^{180,194,306-314} Hoy en día no existe un índice gingival estandarizado para poder evaluar al paciente con AG por lo que deberemos escoger entre los existentes el que más nos convenga en cada caso. Los índices más usados en los trabajos de investigación son el de *Seymour y cols*¹⁹⁴ y el de *Harris y Ewart*³¹³, ello no quiere decir que sean los más completos y adecuados, pero su aplicación es sencilla.

El tratamiento del AG en los pacientes trasplantados es un tratamiento combinado.^{315,316} Incluye la eliminación de factores locales con ayuda de un programa intenso de control de placa, enjuagues de Clorhexidina al 0,12% y un tratamiento periodontal regular de raspado y alisado radicular.³¹⁷⁻³²⁰ Con este tipo de tratamiento el AG disminuye pero no desaparece totalmente.^{217,321} En la literatura existen también trabajos acerca de tratamiento de AG ligero a moderado con un corto periodo de tratamiento con Azitromicina³²²⁻³²⁴ o Metronidazol^{285,318,325,326}. Normalmente la encía labial anterior se afecta frecuentemente, por lo que también se ha realizado de manera habitual tratamiento quirúrgico (gingivectomía) para eliminar dicho AG, pero la recurrencia es frecuente.^{315,321,327}

La supresión del tratamiento con CsA y BCC es la forma más simple de reducir el AG. Existen estudios que sugieren que el descenso de la dosis de CsA³²⁸ y su conversión posterior a Tacrolimus, junto con un programa de control de placa, es un tratamiento

efectivo y seguro para reducir la severidad de AG en un periodo corto de tiempo.^{236,321,329-}

³³² Existen estudios que muestran que la conversión CsA a Tacrolimus es segura en casos de rechazo y nefrotoxicidad, pero eleva las dosis glucosa en sangre.³³³ Otros estudios han demostrado que el cambio de CsA a Tacrolimus produce una reducción significativa del AG,³³⁴ incluso en casos en los que el paciente toma también Nifedipino y Fenitoína junto con la CsA, en estos casos, el descenso de AG no es tan exagerado, ya que el Nifedipino y la Fenitoína no fueron eliminados.^{236,329,330,332} Estudios en ratas Sprague-Dawley han mostrado como la CsA y el Tacrolimus producen AG, pero la dimensión del AG producido por Tacrolimus es mucho menor que el causado por CsA.³³⁵ En los casos en los que el BCC debe ser sustituido por la aparición de AG, el médico debe cambiar este antihipertensivo por otro de diferente clase.²¹⁰ Aunque todos los BCC se han relacionado con la aparición de AG, algunos autores sugieren que en pacientes en los que el Nifedipino produce AG, si se cambia el tratamiento con Nifedipino por otro BCC llamado Isradipino junto con control del placa puede dar como resultado el descenso del AG.¹⁸²

1.2.2.5. Neoplasias

La Internacional Agency for Research on Cancer en el año 2002 estimó 274000 nuevos casos de cáncer oral, dos tercios de dichos tumores aparecieron en hombres. El área del mundo con la mayor incidencia de cáncer oral es Melanesia (31,5 por 100000 habitantes en hombres y 20,2 por 100000 en mujeres). La incidencia de cáncer es mayor en hombres en el oeste de Europa (11,3 por 100000 habitantes), sur de Europa (9,2 por 100000), sur de Asia (12,7 por 100000), sur de África (11,1 por 100000), y Australia/Nueva Zelanda (10,2 por 100000). Estos resultados reflejan la prevalencia de factores de riesgo específicos como el tabaco y el alcohol (hábitos frecuentes en el oeste de Europa, sur de Europa y sur de Africa) y el uso de nuez de Betel (en la zona central y sur de Asia y Melanesia). La gran incidencia de cáncer oral en Australia es debida al cáncer de labio, relacionado con la exposición a la luz solar.³³⁶

La aparición de tumores “de novo” es la principal complicación postrasplante en los pacientes trasplantados renales. Aparece en un 20% de los pacientes trasplantados con éxito cada año y representa el 30% de las causas de muerte en pacientes trasplantados con un seguimiento mayor de 20 años.³³⁷ Hoy en día está comprobado que la aparición de neoplasias en pacientes trasplantados es una complicación a largo plazo del tratamiento con inmunosupresores.³³⁷⁻³⁴⁰

La incidencia de cáncer en trasplantados renales varía entre un 2,3 y un 31%.^{337,339,341,342} En los pacientes trasplantados no son más frecuentes, en general, los tumores observados en el resto de la población (carcinomas de pulmón, mama, próstata, colon), incluso muestran un descenso. Sólo dos tipos de tumores que normalmente se observan en la población general aumentan de forma considerable en los pacientes

trasplantados, los cánceres de piel no melánicos, sobre todo carcinomas de células escamosas (CCE), y el de cuello uterino. Las neoplasias más frecuentes en los trasplantados renales son los carcinomas de piel y labio y las ELPT, seguidos del SK, carcinoma de cervix, bronquiales, anogenitales, renales y hepatobiliares.^{93,94,338,342-348}

En pacientes trasplantados el riesgo de sufrir cáncer es tres veces mayor en hombres que en mujeres^{344,349-351} y a mayor edad del paciente el riesgo aumenta^{351,352}. El riesgo es mayor cuanto más tiempo ha pasado desde el trasplante^{344,353} y además los pacientes trasplantados con antecedentes de cáncer tienen más riesgo de sufrir una nueva neoplasia.³⁵² Según diferentes estudios, la edad media de aparición de malignidad en pacientes trasplantados es de unos 40 años^{338,339,353} y el tiempo medio postrasplante de aparición de cáncer es de 5 a 8,4 años³⁵³⁻³⁵⁶. El SK es el primero en aparecer a los 20-21 meses del trasplante, las ELPT aparecen a los 30-33 meses, otros como los de piel y labio a los 60-70 meses y los de vulva y peritoneo a los 100-110 meses.^{338,339}

Los tumores de piel y labio representan el 34-46% de todas las neoplasias en pacientes trasplantados de órgano sólido.^{338,339,344,357} En la población general la proporción de tumores basocelulares (BC) frente a los CCE es de 3,1 a 5 : 1,^{241,338} sin embargo en trasplantados de órgano sólido se invierte dicha proporción siendo ésta igual o ligeramente mayor para los CCE^{338,339,349,351,356,358-361}.

La neoplasia más frecuente a nivel oral en trasplantados renales es el cáncer de labio que representa de 1,5-8% del total de neoplasias en pacientes trasplantados de riñón.^{338,340,344,362} El resto de los tumores orales (intraorales) en pacientes trasplantados renales representa un número mucho menor que oscila entre 0-1,5%.^{337,362} Sin embargo, en pacientes trasplantados hepáticos por cirrosis son más frecuentes las neoplasias orofaríngeas debido al consumo previo de alcohol.³⁶³⁻³⁶⁸

El CCE en trasplantados renales aparece normalmente en el labio inferior cerca del bermellón labial,^{94,341,343,344,350,355,360-372} pero están descritas otras localizaciones como el borde lateral de la lengua,^{157,344,355,356,373-376} el suelo de boca^{355,377} y la encía (a veces asociado a AG)^{157,373}. En trasplantados renales existen numerosos estudios que muestran el alto riesgo de padecer cáncer de labio,^{338,339,349,353,358,369,378-381} y además este tipo de tumor suele aparecer 30 años antes que en sujetos sanos^{339,341}. El cáncer de labio es más frecuente en pacientes de sexo masculino,³⁵⁰ de raza blanca, que viven en países soleados y tienen ocupaciones al aire libre,^{336,341,343,350} consumen alcohol y son fumadores^{336,382-384}.

Las ELPT representan el 13-21% de los tumores en trasplantados, la mayoría de las ELPT son linfomas no-Hodgkin (93% del total ELPT).^{338,339,344,347,353,357} Se caracterizan por su aparición precoz tras el trasplante, su afectación extranodal multisistémica y su buena respuesta a la suspensión o reducción de la dosis de tratamiento inmunosupresor.³⁸⁵

En pacientes trasplantados renales se han descrito casos de ELPT en los que como primera manifestación presentaron lesiones a nivel oral.³⁸⁶⁻³⁹² Se caracterizan por ser lesiones rojo-azuladas que aparecen con mayor frecuencia en la encía (muchas veces asociado a AG)³⁸⁸⁻³⁹² y paladar (bajo prótesis removible completa superior)³⁸⁷. También se han descrito casos de ELPT en glándulas salivales.^{356,393,394} En la mayoría de los casos se ha encontrado relación con la infección por VEB.³⁸⁷⁻³⁹²

El SK representa un 1,5-6% de las neoplasias que aparecen en estos pacientes (la incidencia en la población general es mínima, sólo aparece en países africanos, debido a la infección por VIH).^{336,338,339,395} La mayoría de los casos son SK no viscerales, el 98% de éstos aparece en piel y el 2% restante en la mucosa bucal y la orofaringe.^{94,338,339,358,396,397}

El SK es más frecuente en pacientes árabes, judíos, negros o de la franja mediterránea.^{338,339,398} El SK que afecta la piel, la mucosa oral y el tracto gastrointestinal suele tener carácter benigno³⁹⁸ y suele disminuir o incluso remitir totalmente al reducir las dosis de tratamiento inmunosupresor^{358,398-400}.

Existen casos descritos en la literatura de SK en pacientes trasplantados renales con afectación oral.^{371,396,397,399,400-404} Se caracterizan por lesiones violáceas o rojizas con aspecto macular o nodular.⁹⁷ Las localizaciones más frecuentes a nivel oral son el paladar,^{371,400,402-404} la encía (a veces asociado a AG)^{398,401} y la orofaringe^{358,403}.

Otro tipo de neoplasias orales descritas en pacientes trasplantados renales son las tumoraciones glandulares. Existen pocos casos descritos, un caso de carcinoma de glándula parótida planoepitelial⁴⁰⁵ y otro caso de carcinoma adenoide quístico de labio³⁴⁹.

La aparición de tumores “de novo”, entre ellos los orales, se ha asociado a diferentes factores de riesgo que resumimos a continuación:

1. El tratamiento inmunosupresor es un importante factor de riesgo, ya que facilita la aparición de neoplasias.^{337,341,343,360,379,380,393,406} El tiempo de exposición al tratamiento inmunosupresor (estimulación crónica antigénica) es una variable fundamental para valorar la incidencia de cáncer en pacientes trasplantados, ya que existe un riesgo acumulativo.^{241,351,352,356,407}

La dosis de inmunosupresor es también una variable que se debe considerar ya que los estudios muestran como dosis menores de inmunosupresor reducen el riesgo de cáncer, pero al disminuir dicha dosis aumenta el riesgo de rechazo del injerto.^{349,352,407} Se ha

observado la relación entre el rechazo agudo y su tratamiento (mayores dosis de inmunosupresores) y la aparición de neoplasias.⁴⁰⁸ El riesgo de padecer CCE, melanoma y SK está relacionado con un mayor grado de inmunosupresión.^{352,380,381} Existen estudios que ponen de manifiesto la importancia del tipo de inmunosupresor.^{349,352,407} Se ha observado cómo la CsA causa mayor incidencia de ELPT, SK, y cáncer renal que el tratamiento con Azatioprina, pero la Azatioprina causa mayor incidencia de tumores de piel.^{338,352,409} La ATG y el OKT3 (anticuerpos poli o monoclonales), que se usan para el tratamiento del rechazo agudo aumentan el riesgo de padecer ELPT.³⁵² Tras la incorporación del MMF en los protocolos de tratamiento, se ha observado cómo éste produce menos ELPT que la Azatioprina. Respecto a la CsA y el Tacrolimus, hay estudios que muestran que no hay diferencias significativas en cuanto a la aparición de neoplasias, y sin embargo existen otros estudios que muestran que el uso de Tacrolimus y MMF como protocolo de tratamiento disminuye el riesgo de sufrir cáncer en trasplantados de órganos.³⁵² En el estudio de *Spolidorio y cols*¹⁰¹ los CCE orales (tres casos) sólo aparecieron en el grupo que tomaban CsA (88 sujetos) frente a otro grupo que tomaba tacrolimus (67 sujetos). El gran avance en la prevención del cáncer ha venido de la mano del Sirolimus, inmunosupresor que previene la progresión tumoral, ya que evita la angiogénesis al disminuir la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE). Se ha podido observar cómo reduce el riesgo de cáncer, usado de forma única o asociado con CsA, FK-506 ó MMF, frente a otros protocolos de tratamiento inmunosupresor.^{337,352,410}

2. La infección por oncovirus se ha relacionado con la aparición de cáncer oral y otros tipos de tumores.^{157,337,340,341,343,349,357,360,411} El VPH aparece en casos de carcinoma

epidermoide cutáneo y de labio y se ha visto una asociación del CCE con los tipos de PPV 5, 8, 16 y 18.^{157,158,160,161,338,339,341,343,349,378,406} La infección por VEB se relaciona con la aparición de ELPT.^{339,343,348,388-390,392,394,398,409,412,} El virus del herpes humano tipo 8 (VHH8) se ha relacionado con la aparición de SK.^{340,404} Los virus de la hepatitis B y C están relacionados con la aparición de cáncer hepático.^{340,341} También existen autores que relacionan la aparición de cáncer de labio con la infección herpética.³⁵⁴

3. La exposición solar es un factor de riesgo importante en la aparición de cáncer de labio y otros tumores cutáneos en pacientes trasplantados de órgano sólido. La luz ultravioleta es mutagénica, aumenta la inmunosupresión del epitelio perjudicando y altera la función presentadora de antígenos de las células de Langerhans.^{241,340,341,343,349,351,360,369,406} Existe un mayor riesgo si se está expuesto desde una edad temprana,⁴⁰⁶ y se ha observado también que el cáncer de labio y piel es más frecuente en países con gran exposición solar, como los países de la franja mediterránea.^{241,337-340,344,350,351,395,406}

4. El tabaco es un factor de riesgo independiente, que se ha relacionado frecuentemente con la aparición de cáncer oral no sólo en pacientes trasplantados de órganos.^{341,349-351,366,367,379,408,413,414}

5. El alcohol, también es un factor de riesgo importante en la aparición de neoplasias orales, pudiendo asociarse o no a tabaco.^{349,379,415} En trasplantados hepáticos sí que se ha visto un riesgo significativamente mayor de cáncer orofaríngeo en pacientes

que recibieron el injerto por una cirrosis alcohólica frente a los que recibieron un trasplante hepático por otra causa diferente.³⁶³⁻³⁶⁸

6. Existe una predisposición genética del individuo a la aparición de cáncer oral y otros tipos de tumores.³⁴³ Los polimorfismos genéticos HLA-DR7, HLA-B27, HLA-A2, HLA-A3, HLA-DQW2, y el gen p53 aumentan el riesgo de aparición de cáncer de piel y labio, otros polimorfismos tienen un efecto protector como el HLA-A11. El polimorfismo HLA-DR5 está relacionado con la aparición de SK.^{157,378,380,395,398,400,406,416}

En estos pacientes hay que vigilar periódicamente las lesiones cancerizables de la cavidad oral, como es el caso de la leucoplasia.⁴¹⁷ *Hernández y cols*³⁷⁷ describen el caso de rápida progresión de una leucoplasia de suelo boca a un CCE en un trasplantado hepático. En el estudio de *King y cols*³⁵⁰ en 160 trasplantados renales, 21 pacientes (13%) tenían leucoplasia, dos de ellas fueron CCE (10%) y el 62% del resto de leucoplasias fueron displásicas. En trasplantados de médula ósea se ha visto la aparición de CCE oral en lesiones previas de eritroplasia y mucositis liquenoide.^{418,419}

Las lesiones cancerizables, sobre todo aquellas que sufren displasia, tienen un mayor riesgo de transformarse en lesiones malignas,^{124,157} por lo que está indicado realizar biopsia de todas aquellas lesiones orales sospechosas que aparezcan en trasplantados renales y realizar revisiones periódicas para evitar su posible transformación maligna.^{341,349,374,420} Se debe aconsejar el uso de protectores solares a todos aquellos trasplantados renales expuestos al sol,^{341,350} ya que existen estudios que muestran que en las mujeres el cáncer de labio es menos frecuente, esto puede ser debido a la mayor utilización en este grupo de

población de protectores solares y pintalabios.^{94,341} También es importante evitar el consumo de alcohol y tabaco, que como ya sabemos son dos factores de riesgo importantes en la aparición de cáncer oral.^{341,350}

Los tumores a nivel oral en los pacientes trasplantados renales son también más agresivos y están asociados a un mayor número de metástasis.^{341,354,355,362,370,373,374,421} El tratamiento del cáncer oral en estos pacientes suele ser combinado, en muchos casos se usa la cirugía, radioterapia o quimioterapia en un mismo paciente.^{407,409,412} Existen tratamientos más novedosos como la fotodinamia,⁴¹² el tratamiento antiviral con Cidofovir⁴¹² y también muchos tumores como el SK y los linfomas disminuyen o desaparecen al reducir la dosis o cesar el tratamiento inmunosupresor.^{358,370,387,388,390,399,400,404,422}

1.2.2.6. Otras lesiones

En pacientes trasplantados renales se ha descrito también la aparición de lesiones como el granuloma piógeno, que se caracteriza por ser una masa de color rojo, de carácter vascular, exofítico, blando y suave a la palpación.⁴²³ Existen también casos de granulomas piógenos descritos en trasplantados de médula ósea.⁴²⁴

Se ha descrito también otro caso de un quiste mandibular bilateral en un niño de 8 años. Se cree que la aparición de este quiste puede ser debido al uso de CsA ya que ésta interfiere con el mecanismo de control que regula la reabsorción del tejido gingival dificultando la erupción dental produciendo un aumento de los componentes de tejido gingival.⁴²⁵

Existe también descrito un caso de hiperplasia palatina en un trasplantado renal. Esta hiperplasia apareció asociada a AG. El paciente tomaba CsA y Nifedipino, al cambiar el Nifedipino por Amlodipino se redujo el agrandamiento palatino.⁴²⁶

Los estudios longitudinales en pacientes trasplantados sugieren que la terapia inmunosupresora reduce la inflamación gingival, altera la flora bacteriana subgingival disminuyendo la presencia de bacterias anaerobias pero no produce un claro efecto en el nivel de inserción y en la pérdida ósea.^{94,199,427,428}

En niños trasplantados de riñón también han sido descritas alteraciones del esmalte, aumento de caries y una mayor necesidad de tratamiento ortodóncico.²⁵⁰

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

España es el país del mundo donde se realizan más trasplantes de órgano sólido por millón de habitantes, siendo el trasplante renal el más frecuentemente realizado en nuestro país. Durante el año 2006 se realizaron 2157 trasplantes renales¹¹ y el número de trasplantados renales en España, según la ONT, alcanza el número de 19565 pacientes⁷.

El trasplante renal realizado con mayor frecuencia es el alotrasplante de donante cadáver.¹⁷⁻²⁰ Para evitar el rechazo del injerto a los pacientes trasplantados se les administra tratamiento inmunosupresor, que tiene como finalidad prevenir y controlar la respuesta inmunológica del huésped contra el órgano trasplantado para conseguir la máxima supervivencia del injerto y del paciente con la mejor calidad de vida.¹⁶

El tratamiento inmunosupresor tiene una serie de efectos secundarios, entre los que se encuentran la aparición de lesiones orales. Estas lesiones aparecen porque el tratamiento inmunosupresor evita que el paciente organice una respuesta inmune efectiva.^{91,92} Las lesiones orales que aparecen en los trasplantados renales son semejantes a las observadas en otras patologías sistémicas que cursan con inmunosupresión y las más frecuentes son las infecciones víricas y fúngicas, la leucoplasia vellosa y las neoplasias. Además en los pacientes que toman CsA y/o BCC puede aparecer AG.⁹³⁻⁹⁷

Dado que el número de trasplantados renales aumenta de manera progresiva en nuestro país, nos parece interesante valorar la aparición de lesiones orales en estos pacientes para poder así, prevenir la aparición de dichas lesiones y poder diagnosticar y tratar los problemas orales de manera rápida y correcta.

La influencia del tratamiento inmunosupresor sobre la cavidad oral de pacientes trasplantados renales ha sido objeto de varios estudios realizados por nuestro grupo de trabajo.^{235,371,429-431} Los estudios realizados sobre estos pacientes han incluido estudios preliminares fundamentalmente descriptivos, observacionales y transversales, y series de

casos. También hemos analizado en algunos de los trabajos anteriores^{371,429-431} las lesiones que habían sufrido los pacientes trasplantados antes del estudio, ya que obviamente existen una serie de lesiones orales, como el cáncer, que necesitan un periodo prolongado para su aparición y otras lesiones, sin embargo, como las infecciones, son más frecuentes en el periodo postrasplante inmediato y si hiciéramos un estudio meramente trasversal podría aportarnos una conclusión falsamente negativa.

Algunos pacientes trasplantados que reciben tratamiento inmunosupresor son subsidiarios, al mismo tiempo, de tratamiento con otras drogas que tienen efectos secundarios en la cavidad oral como los corticoides, los BCC y los antidepresivos orales o tienen otras enfermedades sistémicas, como la diabetes, que pueden afectar la microbiota de la cavidad oral. También la aparición de ciertas lesiones orales podría deberse a diferencias en los mecanismos de actuación de los diferentes tratamientos inmunosupresores utilizados actualmente o a ciertas variables farmacocinéticas como la dosis de inmunosupresor y el nivel de inmunosupresor en sangre.

Existen determinados factores de riesgo como el tabaco y el alcohol que influyen en la etiología de determinadas lesiones orales como el cáncer oral y la leucoplasia. La exposición solar también es un factor de riesgo importante del cáncer de labio.

Existen otras variables como la edad, el sexo, ciertas variables hematológicas como el número de polimorfonucleares neutrófilos, la causa del trasplante y el tiempo desde el trasplante que podrían influir también en la aparición de dichas lesiones.

Por todo lo anteriormente comentado, consideramos oportuno obtener una muestra amplia de pacientes en nuestro estudio e incluir todas las variables anteriormente comentadas para poder analizar correctamente la aparición de lesiones orales y la influencia de dichas variables en este tipo de enfermos.

El único estudio de prevalencia controlado que existe en la literatura acerca de lesiones orales en trasplantados renales fue realizado por *King y cols* en 1994.⁹³ En el estudio examinaron la mucosa oral de 159 trasplantados renales y 160 pacientes control, observándose que los trasplantados renales tenían un mayor riesgo de desarrollar AG, candidiasis oral, y otras dos alteraciones que se observan en pacientes con infección VIH, leucoplasia vellosa y candidiasis eritematosa.

Los pacientes del estudio de *King y Cols*⁹³ estaban sometidos a un protocolo de inmunosupresión basado en Azatioprina y Prednisona, y algunos de los pacientes también tomaban CsA. Hoy en día se utilizan los inmunosupresores anteriormente citados y otros más como el FK-506, el MMF y el Sirolimus que pueden influir de manera diferente en la aparición de lesiones orales.

Aparte de este estudio de casos y controles, existen otros tres estudios transversales que estudian la prevalencia de lesiones orales sólo en pacientes trasplantados renales sin grupo control, el estudio *Tyrzyk y cols*⁹⁹ en 2004 y el estudio transversal de *de la Rosa García y cols* en el año 2005¹⁰⁰ realizados en trasplantados renales que tomaban CsA como inmunosupresor y el estudio de *Spolidorio y cols*¹⁰¹ en 2006 que estudia la presencia de lesiones orales en 88 pacientes trasplantados renales que tomaban CsA y 67 trasplantados renales que tomaban FK-506. En este último¹⁰¹ se observó cómo el grupo que tomaba CsA tenía más lesiones orales (AG, CCE e infecciones por VHS).

Además de estos estudios comentados anteriormente, existen en la literatura numerosos casos aislados, que ya han sido comentados en el apartado anterior al tratar de manera individualizada las diferentes lesiones orales.

Los estudios muestran cómo las infecciones fúngicas son más frecuentes en pacientes trasplantados renales que en sujetos sanos.^{93,116,117} Como ya sabemos, la etiología de la candidiasis oral, infección fúngica oral más frecuente en pacientes trasplantados renales, tiene una etiología multifactorial que depende de la virulencia del hongo y de factores del hospedador sistémicos y locales.^{91,94} La prevalencia de candidiasis oral en pacientes trasplantados es muy variable según los diferentes estudios, alcanzando valores entre 9,4 y 46,7%^{93,99,100,116,117}, y las formas clínicas más frecuentemente descritas en pacientes trasplantados son las formas eritematosas, queilitis angular y pseudomembranosas.^{93,100,117}

En los estudios realizados en trasplantados se ha podido observar relación entre padecer candidiasis oral y llevar prótesis.¹⁰⁸ Otros estudios no han encontrado relación entre la candidiasis oral y el número de leucocitos, dosis y nivel en sangre de CsA y tratamiento con antibacterianos.¹⁰⁰ Pero en pacientes trasplantados de riñón, ningún estudio ha valorado la relación entre la candidiasis oral y el tipo de inmunosupresor, la diabetes, los fármacos antidepresivos (que pueden causar xerostomía) y el consumo de tabaco y/o alcohol.

Las infecciones víricas también son frecuentes en estos pacientes inmunosuprimidos. Los estudios muestran una prevalencia de infecciones orales herpéticas entre el 0 y el 11,3%.^{100,101,156} Existe un estudio que muestra que las lesiones por VHS a nivel oral son más frecuentes en pacientes que toman CsA frente a los que toman FK-506,¹⁰¹ pero no existe ningún otro trabajo que valore otras variables farmacocinéticas como dosis, tipo (aparte de la CsA y el FK-506) y nivel de inmunosupresor en sangre con la aparición y severidad de las lesiones.

El CMV es el agente infeccioso que afecta más frecuentemente el tracto gastrointestinal de los pacientes trasplantados de órgano sólido, produciendo a nivel oral

lesiones ulcerosas.^{94,97,131-135} No hay estudios que muestren prevalencia de lesiones orales por CMV ni su asociación con factores de riesgo como las variables farmacocinéticas y la presencia de IgG positiva previa al trasplante para CMV en pacientes trasplantados renales, pero nuestro equipo ha observado⁴²⁹ cómo dicha infección también puede afectar la cavidad oral de los pacientes trasplantados renales.

Tampoco existen datos de la prevalencia de lesiones orales en pacientes trasplantados renales producidas por VVZ y PPV, posiblemente debido a que los estudios han sido realizados en muestras pequeñas.

Con respecto a la leucoplasia vellosa, que es una lesión oral producida por el VEB, ésta ha sido frecuentemente descrita en los pacientes inmunosuprimidos. La prevalencia de dicha lesión en trasplantados renales se encuentra entre el 4 y el 13%.^{93,100,148,150} Todos los estudios hablan de su relación con un aumento del grado de inmunosupresión^{94,146,149} pero al ser casos aislados no hay trabajos correctamente diseñados para relacionar su aparición con el tipo de inmunosupresor, la dosis y el nivel en sangre del fármaco.

No existen estudios que muestren la prevalencia de ulceraciones bucales en pacientes trasplantados renales, sólo existen casos aislados en la literatura asociados al tratamiento con MMF^{171,172,175,176}, Sirolimus^{173,174} y FK-506^{177,178}. Por tanto, no hay estudios que valoren la aparición de dichas lesiones y su posible relación con el tipo de inmunosupresor, el nivel de inmunosupresión y/o la retirada de los corticoides de su protocolo de tratamiento.

Los tumores “de novo” aparecen con gran frecuencia en los pacientes trasplantados renales. Entre dichos tumores el cáncer oral es frecuente, destacando el cáncer de labio inferior que representa el 1,5-8% del total de tumores.^{338,340,344,362} En los diferentes casos relacionan la aparición de cáncer de labio con el sexo masculino, la exposición solar, el

tiempo postrasplante y el tabaco, pero no existen estudios correctamente diseñados para justificar dichas relaciones.

Según ciertos estudios el cáncer oral es más frecuente en pacientes tratados con CsA que en pacientes tratados con FK-506,¹⁰¹ pero no han sido valorados otros tratamientos inmunosupresores diferentes. También se ha observado cómo los CCE cutáneos superan a los BC en pacientes trasplantados de órgano sólido,^{338,339,352} pero no existen estudios que muestren si dichas proporciones se cumplen en las neoplasias orales.

Existe un gran número de trasplantados renales que toman CsA como inmunosupresor y BCC para evitar el efecto hipertensivo de la CsA. El AG producido por CsA y BCC ha sido ampliamente estudiado en pacientes trasplantados renales. No está clara la relación del AG con variables farmacocinéticas como el nivel de CsA sangre, ya que hay estudios que reflejan que los pacientes que tienen mayores niveles en sangre sufren mayor prevalencia y severidad de AG y sin embargo otros muestran lo contrario.^{179,197,217,265,268,269} Lo mismo ocurre con la relación entre la dosis de CsA y BCC y la duración del tratamiento y la aparición / severidad de AG.^{220,271}

En la literatura hay estudios que muestran una mayor prevalencia y severidad de AG en pacientes trasplantados renales que toman CsA y BCC,^{193,220,230,232,233,237,238} pero sería deseable conocer si existen diferencias en cuanto a la prevalencia y severidad entre los pacientes que toman CsA y amlodipino y los pacientes que toman CsA y nifedipino.

Por tanto, se desconoce actualmente la prevalencia de lesiones orales en este tipo de pacientes (excepto del AG asociado a CsA). Asimismo, son desconocidas las variables predictoras que pueden condicionar la aparición de estas lesiones y la influencia de la inmunosupresión farmacológica y los fármacos asociados (corticoides, antihipertensivos, antidepresivos...), en cuanto a su especificidad en el desarrollo de las mismas.

Teniendo en cuenta que el control de la administración de los inmunosupresores se basa, además de en los niveles sanguíneos de la droga, en el control de la respuesta clínica, la aparición de estas lesiones podría ser un marcador clínico importante de exceso de tratamiento inmunosupresor.

Con excepción del trabajo de *King y cols*⁹³ en 1994, no existen datos en la literatura que permitan conocer con suficiente amplitud la aparición de este tipo de patología en el trasplantado renal, sobre todo por la dificultad de estudiar grupos amplios y homogéneos de pacientes que presenten una cierta uniformidad en las variables.

Creemos que la evaluación y posterior modificación de los factores de riesgo asociados a la aparición de lesiones orales en pacientes trasplantados renales sería fundamental para aumentar la calidad de vida de estos pacientes.

Por todo lo anteriormente comentado, los **objetivos** de este trabajo son los siguientes:

1. Conocer la prevalencia de determinadas lesiones orales (no AG) en una población de trasplantados renales que están tomando diferentes drogas inmunosupresoras, con respecto a personas no trasplantadas que no toman esta medicación.
2. Conocer las lesiones orales (no AG) que han padecido los pacientes trasplantados renales desde el momento del trasplante con respecto a personas no trasplantadas que no toman esta medicación.
3. Establecer la posible influencia de determinados factores de riesgo (tabaco, alcohol, exposición solar, prótesis bucal) en la aparición de dichas lesiones orales.
4. Establecer la influencia de determinadas variables predictoras en la producción de lesiones orales: dosis, tipo y nivel en sangre de inmunosupresor, edad, sexo, variables hematológicas (polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos y hemoglobina), nivel de creatinina en orina, analítica para CMV previa al trasplante, diabetes, medicación con antidepresivos, causa del trasplante, tiempo desde el trasplante.
5. Determinar si los trasplantados renales que toman CsA y BCC sufren mayor prevalencia y/o severidad de AG que los pacientes trasplantados renales que sólo toman CsA. Del mismo modo, establecer cuál de los BCC (nifedipino o amlodipino) asociado a CsA produce mayor prevalencia y severidad de AG.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

De acuerdo con nuestros planteamientos preliminares, se establecen las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Los pacientes trasplantados de riñón tratados con inmunosupresores presentan más lesiones orales (no AG) que sujetos no trasplantados que no toman esta medicación.
2. Los factores de riesgo (tabaco, alcohol, exposición solar, prótesis bucal) y las variables predictoras (dosis, tipo y nivel en sangre de inmunosupresor, edad, sexo, variables hematológicas, nivel de creatinina en orina, diabetes, medicación con antidepresivos, tiempo desde el trasplante) influyen en la aparición de las lesiones orales.
3. Los trasplantados renales que toman CsA (como tratamiento inmunosupresor) y BCC (como tratamiento antihipertensivo) sufren mayor prevalencia y severidad de AG que los pacientes trasplantados renales que sólo toman CsA, pudiendo además existir diferencias cuantitativas en función del agente hipotensor empleado.

4. MATERIAL Y MÉTODO

A continuación dividiremos el material y método en dos apartados:

1. En el primer apartado describiremos el material y método seguido en el estudio de lesiones orales (no AG) en una población de trasplantados renales que están tomando diferentes drogas inmunosupresoras, con respecto a personas no trasplantadas que no toman esta medicación y establecer la posible influencia de determinados factores de riesgo y determinadas variables predictoras en la aparición de dichas lesiones orales.
2. En el segundo apartado describiremos el material y método seguido para determinar si los trasplantados renales que toman CsA y BCC sufren mayor prevalencia y/o severidad de AG que los pacientes trasplantados renales que sólo toman CsA.

4.1. ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG)

4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1.1. Estudio de prevalencia de lesiones orales (no AG).

El presente trabajo es un estudio **transversal de prevalencia de casos y controles**, en el que las variables a estudiar fueron las siguientes:

1. **Variable dependiente o de desenlace:** Aparición de lesión oral (no AG) en el momento de la exploración.
2. **Variables independientes o predictoras:** Ser o no trasplantado, edad, sexo, tiempo postrasplante, hábitos de tabaco y alcohol, presencia de prótesis dental, dosis, nivel en sangre y tipo de inmunosupresor, causa del trasplante, analítica para CMV previa al trasplante, diabetes, medicación con antidepresivos, cuadro hematológico y nivel de creatinina en orina.

4.1.1.2. Estudio de lesiones orales (no AG) previas a la exploración oral.

El presente trabajo es un estudio de **series de casos** en el que se recogieron las lesiones orales previas a la exploración oral. Las variables a estudiar fueron las siguientes:

1. **Variable dependiente o de desenlace:** Aparición de lesión oral (no AG) previa a la exploración.
2. **Variables independientes o predictoras en el momento de aparición de la lesión:** Ser o no trasplantado, edad, sexo, tiempo postrasplante, hábitos de tabaco y alcohol, presencia de prótesis dental, dosis, nivel en sangre y tipo de inmunosupresor, causa del trasplante, analítica para CMV previa al trasplante, diabetes, medicación con antidepresivos, cuadro hematológico y nivel de creatinina en orina.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Para la obtención de los pacientes del grupo de estudio se realizó un tipo de muestreo no probabilístico de casos consecutivos que constó de 500 pacientes que acudían a consulta de trasplante renal del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Para la obtención del grupo control se realizó un tipo de muestreo no probabilístico de casos consecutivos que constó de 501 pacientes que acudían a la consulta de atención primaria del Centro de Salud Párroco Julio Morate de Madrid.

4.1.2.1. Selección grupo estudio.

Se seleccionaron 500 trasplantados renales que acudieron a revisión a la consulta externa de Trasplante Renal del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Los pacientes fueron seleccionados desde el 18 de septiembre de 2003 hasta el 13 de junio de 2005.

Los criterios de inclusión para el grupo de estudio fueron los siguientes:

1. Ser trasplantado renal.
2. Recibir tratamiento inmunosupresor.
3. Otorgamiento del consentimiento informado.

El único criterio de exclusión fue la falta de cooperación o de aceptación por parte del paciente en la participación en el estudio.

4.1.2.2. Selección grupo control.

Para la obtención de los pacientes control se seleccionaron 501 pacientes que acudieron a la consulta de atención primaria del Centro de Salud Párroco Julio Morate de Madrid. Los pacientes fueron seleccionados de forma pareada a fin de que existiera coincidencia en edad y sexo con el grupo estudio desde el 30 de enero de 2004 hasta el 10 de abril de 2006. Los criterios de de inclusión para el grupo control fueron los siguientes:

1. No haber recibido un trasplante.
2. No recibir medicación inmunosupresora.
3. No tener historia de enfermedad renal o enfermedades autoinmunes.
4. Otorgamiento del consentimiento informado.

Al igual que en el grupo de estudio el único criterio de exclusión fue la falta de cooperación o de aceptación por parte del paciente en la participación en el estudio.

4.1.3. METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA

4.1.3.1. Variables de estudio.

A los **pacientes del grupo estudio** se les realizó una historia clínica en la que se recogieron las siguientes variables de estudio:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Número de trasplantes recibidos.
4. Fecha de realización del trasplante.
5. Causa de realización del trasplante.
6. Tipo de trasplante.
7. Tiempo postrasplante (en meses).
8. Historia de rechazo agudo o crónico.
9. Tratamiento inmunosupresor. Dosis actual y la dosis media de los últimos 12 meses
10. Nivel de inmunosupresor en sangre. Nivel actual y nivel promedio de los últimos 12 meses.
11. Diabetes: tipo y tratamiento.
12. Aparición de cáncer postrasplante.
13. Tratamiento farmacológico actual y dosis: BCC, antidepresivos, antibacterianos...

14. Datos de serología: proporción de polimorfonucleares neutrófilos (PMN n), polimorfonucleares eosinófilos (PMN e), nivel de hemoglobina.
15. Nivel de creatinina en orina.
16. Tratamiento postrasplante con antifúngicos o antivíricos.
17. Analítica para CMV pretrasplante.
18. Hábitos del paciente:
 - Tabaco. Se recogió el número de cigarrillos fumados por día, un puro era equivalente a cuatro cigarrillos. Si un paciente había dejado de fumar, también se anotó el número de años que llevaba sin fumar y el número de cigarrillos que fumaba antes de dicho momento.
 - Alcohol. Se recogió el número de unidades de alcohol por día, una unidad de alcohol era aproximadamente 10 gramos de alcohol o media pinta de cerveza (un cuarto de litro), un vaso pequeño de vino o una dosis de una bebida o licor fuerte (ginebra, whisky, anís...).
19. Exposición solar. Se consideró que un paciente estaba expuesto al sol cuando tenía un trabajo al aire libre, hacía actividades al aire libre más de 10 horas por semana o tomaba el sol más de 14 días al año.
20. Prótesis dental removible. Se anotó si el paciente llevaba dicha prótesis y el tipo (acrílica o esquelético).
21. Aparición y tipo de lesión oral.
22. Lesiones orales previas. Se anotaron las lesiones orales que había presentado el paciente, se revisó la historia clínica y se anotaron las anteriores variables en el momento del diagnóstico de la lesión y el tratamiento de la misma.

En la historia clínica de los **pacientes control** se recogieron las siguientes variables estudio:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Diabetes: tipo y medicación.
4. Aparición de cáncer.
5. Tratamiento farmacológico actual y dosis: BCC, antidepresivos, antibacterianos...
6. Hábitos del paciente. Ver apartado anterior.
7. Exposición solar. Ver apartado anterior.
8. Prótesis dental removible.
9. Aparición y tipo de lesión oral.
10. Lesiones orales previas y tratamiento.

4.1.3.2. Estudio de la mucosa oral.

Tanto en los pacientes estudio como en los pacientes control la exploración oral se realizó siguiendo el mismo protocolo. La exploración se llevó a cabo mediante inspección directa siguiendo el protocolo de exploración oral que se desarrolla en la Sección Postgraduada de Medicina Oral del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la UCM. La exploración se realizó con ayuda de dos espejos intrabucales y la luz de una linterna (ya que el estudio de la mucosa oral se realizó en la consulta de trasplante renal y la consulta de atención primaria, donde no se disponía de luz

de un equipo dental). Se exploraron de manera secuencial los labios, la mucosa yugal, pilares posteriores, paladar, suelo de boca, lengua y encía.

Se anotaron los datos del color, tamaño, localización, consistencia y características clínicas que difirieran de la normalidad de todas las lesiones orales encontradas. El diagnóstico de las alteraciones se realizó en función de las características clínicas y, si el cuadro era susceptible de ser biopsiado o fueran necesarias otras pruebas diagnósticas (fundamentalmente microbiológicas), el paciente se derivó para su realización a la Sección Postgraduada de Medicina Oral del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la UCM.

Las lesiones por *Cándida* se diagnosticaron clínicamente y se confirmaron por su respuesta a la terapia antifúngica. Se anotó si era pseudomembranosa, eritematosa, estomatitis por prótesis o queilitis angular.

La leucoplasia fue diagnosticada de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud,⁴³² como una placa blanca queratósica que no puede desprenderse y no puede ser caracterizada clínica o patológicamente como otra lesión.

Los criterios para realizar biopsia incluyeron la aparición de lesiones como la leucoplasia, el liquen plano, las lesiones papilomatosas, los tejidos gingivales a los que se realizó gingivectomía y las lesiones sospechosas de cáncer oral. La biopsia se realizó con el fin de establecer un diagnóstico definitivo anatomopatológico.

El diagnóstico de algunas entidades que dan lugar a lesiones orales que no son crónicas y por lo tanto no son evidenciables durante el momento de la exploración (aftas, herpes, candidiasis...), pero que pudieron haber aparecido antes, se realizó a través de la anamnesis y los datos de la historia clínica del paciente. En el grupo estudio el tiempo de aparición de las lesiones se ha contabilizado retrospectivamente a partir del momento del

trasplante. En el grupo control se ha considerado como periodo máximo retrospectivo para incluir las lesiones, el tiempo medio de trasplante del grupo estudio.

4.1.3.3. Diseño estadístico.

El estudio estadístico de las diferentes variables se realizó en el Centro de Cálculo de la UCM. Las variables se analizaron con el programa SPSS versión 14.0 para Windows.

4.1.3.3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó el análisis descriptivo de las diferentes variables, que permite resumir los datos y obtener características generales de las variables estudiadas.

Las siguientes **variables categóricas o cualitativas** se muestran en número y porcentaje:

- Sexo.
- Causa de realización del trasplante.
- Tipo de trasplante.
- Historia de rechazo agudo o crónico.
- Trasplantes recibidos.
- Protocolo de tratamiento inmunosupresor.
- Presencia de diabetes y tipo.
- Aparición de cáncer postrasplante.
- Tratamiento farmacológico actual con BCC y tipo.

- Tratamiento farmacológico actual con antidepresivos y tipo.
- Analítica para CMV pretrasplante.
- Hábito de tabaco: actual y previo.
- Hábito de alcohol.
- Exposición solar.
- Tratamiento antifúngico postrasplante recibido y tipo.
- Tratamiento antivírico postrasplante recibido y tipo.
- Presencia de prótesis dental removible y tipo.
- Aparición y tipo de lesión oral actual.
- Aparición de lesiones orales previas y tipo.

Las siguientes **variables cuantitativas** se muestran mediante la media \pm desviación estándar:

- Edad.
- Tiempo postrasplante.
- Dosis de cada uno de los inmunosupresores en el momento de la exploración.
- Nivel de inmunosupresor en sangre en el momento de la exploración.
- Datos de serología: proporción de polimorfonucleares neutrófilos (PMN n), polimorfonucleares eosinófilos (PMN e) y nivel de hemoglobina.
- Nivel de creatinina en orina.
- Número de cigarrillos fumados actualmente.
- Número de cigarrillos fumados previamente.
- Dosis de alcohol consumida.

4.1.3.3.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

Para realizar el *análisis inferencial del estudio de prevalencia de lesiones orales (no AG)* se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

1. **Tablas de contingencia, prueba de Chi-cuadrado**, que nos permitió estudiar la relación entre dos variables categóricas. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la p fuera menor a 0,05 (diferencia estadísticamente significativa al 95%).
2. **Prueba t de Student**, que nos permitió estudiar la relación entre una variable cualitativa con dos categorías y una variable cuantitativa. Se consideraron también resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la p fuera menor a 0,05.
3. **Test ANOVA (análisis de la varianza)**, que nos permitió estudiar la relación entre una variable cualitativa con más de dos categorías y una variable cuantitativa. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la p fuera menor a 0,05. En aquellos casos en los que el valor global fue significativo (que nos indica que las medias en los grupos no son iguales) tras aplicar el test ANOVA se aplicó la **prueba post hoc de Duncan** para subconjuntos homogéneos que nos permite analizar qué medias específicas difieren del resto.

4. **Regresión logística**, que es un análisis multivariante que estudia simultáneamente dos o más variables. Esta prueba se utilizó para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes y su orden de importancia en la aparición de lesiones orales. Sólo se introdujeron como variables predictoras en este test aquellas variables que habían dado al menos un nivel de significación de 0,01 al ser contrastadas individualmente con la aparición de lesiones orales.

De la prueba de regresión logística se puede obtener la probabilidad (P) de respuesta del suceso estudiado (Figura 6). En la ecuación α es la constante y β cada uno de los coeficientes (B) obtenidos en la prueba de regresión para las diferentes variables explicativas estudiadas:

$$P = \frac{e^{\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k}}$$

Figura 6. Ecuación de regresión Logística.

De esta ecuación se puede obtener a su vez el odds del suceso o respuesta (figura 7), que es el cociente que existe entre la probabilidad de que ocurra un suceso dividido por la probabilidad de que no ocurra:

$$\frac{P}{1 - P} = e^{\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k}$$

Figura 7. Odds del suceso o respuesta.

En nuestro trabajo, la odds del suceso será mostrada para cada una de las pruebas de regresión logística realizadas.

5. También se utilizó además de la regresión logística, en ciertos casos, otro test multivariante llamado **Árboles de decisión** (Módulo SPSS. AnswerTree) por presentar las siguientes ventajas:

- Explica, en nuestro caso, la proporción de lesiones orales en función de sus variables explicativas, por lo que es más fácil de interpretar que la regresión logística.
- Es más útil cuando existen un gran número de casos en cada grupo.
- Pone de manifiesto las interacciones.

Para realizar el *análisis inferencial del estudio de lesiones orales (no AG) previas a la exploración oral* se utilizaron sólo las pruebas estadísticas tablas de contingencia (prueba de Chi-cuadrado), prueba t de Student y el test ANOVA.

4.2. ESTUDIO DE PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES QUE TOMAN CsA Y BCC

4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio **descriptivo transversal de prevalencia**, en el que las variables que se estudiaron fueron las siguientes

1. **Variables dependientes o de desenlace:** Aparición y severidad de AG.
2. **Variables independientes o predictoras:** Tipo y dosis de BCC, edad, sexo, tiempo postrasplante y dosis y nivel en sangre de CsA.

4.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

A partir de los 500 pacientes trasplantados renales iniciales, pertenecientes a la consulta externa de Trasplante Renal del Hospital 12 de Octubre de Madrid, se seleccionaron 136 pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser trasplantado renal desde hace al menos 12 meses.
2. Recibir CsA como tratamiento inmunosupresor desde el momento del trasplante.

3. Si se están recibiendo BCC (Amlodipino o Nifedipino) llevar en tratamiento con dichos fármacos desde el trasplante.
4. Tener al menos 30 años.
5. Tener al menos los doce dientes anteriores.
6. No ser diabético.
7. No haber recibido tratamiento periodontal desde el trasplante.
8. Otorgamiento del consentimiento informado.

El único criterio de exclusión fue la falta de cooperación o de aceptación por parte del paciente en la participación en el estudio.

4.2.3. METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA

4.2.3.1. Variables de estudio.

A los pacientes del grupo estudio se les realizó una historia clínica en la que se recogieron las siguientes variables de estudio:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Tiempo postrasplante (en meses).
4. Dosis de CsA (en mg).
5. Nivel de CsA en sangre (en ng/ml).
6. Tipo (Amlodipinio o Nifedipino) y dosis de BCC (en mg).

7. Aparición y severidad de AG.

4.2.3.2. Metodología.

Todos los pacientes fueron examinados previamente por el mismo investigador (RLP), que realizó la historia clínica y realizó dos fotografías bucales (formato diapositiva) del sector anterior de cada paciente. Todas las fotografías se realizaron con la misma cámara y siguiendo la misma técnica fotográfica.

La presencia y severidad del AG fueron analizadas en las fotografías por dos periodoncistas (GH, LA) con amplia experiencia en este campo, que no conocían la medicación que el paciente recibía.

4.2.3.3. Determinación del índice de AG.

La presencia y severidad de AG fue evaluado mediante el índice de AG de *Harris y Ewart*³¹³ (figura 8): 0, no existe AG; 1, se aprecian pequeños cambios sin invasión de la superficie dentaria; 2, cambios moderados, con aumento del agrandamiento de la papila y ligera invasión de la superficie dentaria por los tejidos gingivales; 3, cambios marcados con invasión evidente de la superficie dentaria por los tejidos gingivales.

Se valoró el AG de las papilas vestibulares entre caninos de la arcada superior e inferior. Al sumar el valor obtenido por cada papila examinada y dividir esa suma por el total de papilas estudiadas se podía obtener un máximo de 3 puntos. Se consideró que existía AG cuando se obtenía un resultado mayor que 0. La severidad de AG fue dividida en cuatro subgrupos:

- No existe AG, cuando se obtenía un resultado igual a 0.
- AG leve, cuando el valor obtenido era mayor que 0 y menor o igual a 1.
- AG moderado, cuando el valor obtenido era mayor que 1 y menor o igual a 2.
- AG severo, cuando el valor obtenido era mayor que 2 y menor o igual a 3.

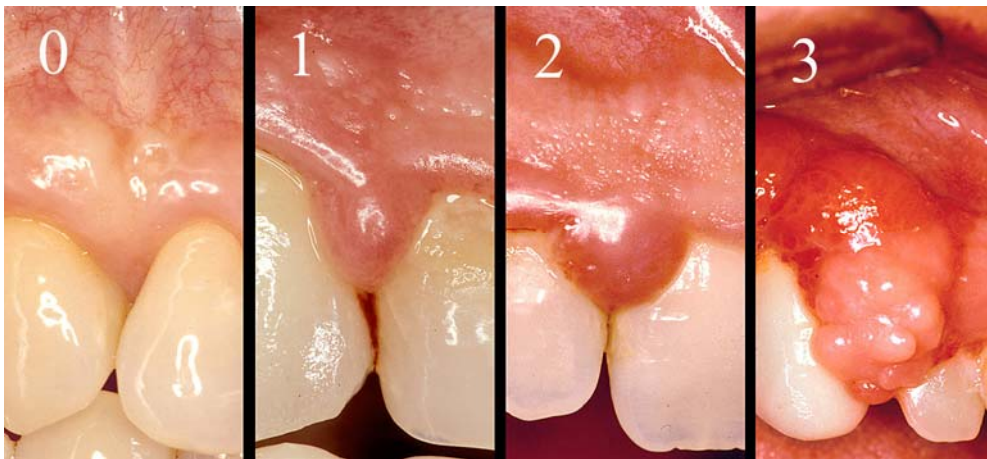


Figura 8. Índice de AG de Harris y Ewart³¹³

4.2.3.4. Clasificación de la muestra.

Los pacientes se dividieron en tres grupos:

1. Pacientes trasplantados renales medicados con CsA (**grupo CsA**).
2. Pacientes trasplantados renales medicados con CsA y nifedipino (**grupo CsA-Nifedipino**).

3. Pacientes trasplantados renales medicados con CsA y amlodipino (**grupo CsA-Amlodipino**).

4.2.3.5. Diseño estadístico.

El estudio estadístico de las diferentes variables se realizó en el Centro de Cálculo de la UCM. Las variables se analizaron con el programa SPSS versión 14.0 para Windows.

4.2.3.5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó el análisis descriptivo de las diferentes variables, que permite resumir los datos y obtener características generales de las variables estudiadas.

Las siguientes **variables categóricas** se muestran en número y porcentaje:

- Sexo.
- Aparición de AG.
- Severidad de AG.
- Tipo de BCC (Amlodipino o Nifedipino)

Las siguientes **variables cuantitativas** se muestran mediante la media \pm desviación estándar:

- Edad (en años).
- Tiempo postrasplante (en meses).
- Dosis de CsA (en mg).
- Nivel de CsA en sangre (en ng/ml).

- Tipo (Amlodipino o Nifedipino) y dosis de BCC (en mg).

4.2.3.5.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

Para realizar el análisis inferencial del estudio de prevalencia y severidad de AG en pacientes trasplantados renales que toman CsA y BCC se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

1. **Tablas de contingencia, prueba de Chi-cuadrado**, que nos permitió estudiar la relación entre dos variables categóricas. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la p fuera menor a 0,05 (diferencia estadísticamente significativa al 95%).
2. **Prueba t de Student**, que nos permitió estudiar la relación entre una variable cualitativa con dos categorías y una variable cuantitativa. Se consideraron también resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la p fuera menor a 0,05.
3. **Test ANOVA (análisis de la varianza)**, que nos permitió estudiar la relación entre una variable cualitativa con más de dos categorías y una variable cuantitativa. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la p fuera menor a 0,05. En aquellos casos en los que el valor global fue significativo (que nos indica que las medias en los grupos no son iguales) tras aplicar el test ANOVA se aplicó la **prueba post**

hoc de Duncan para subconjuntos homogéneos que nos permite analizar qué medias específicas difieren del resto.

5. RESULTADOS

Dividiremos los resultados en **dos apartados**:

1. En el primer apartado describiremos los resultados obtenidos en el estudio de lesiones orales (no AG) en una población de trasplantados renales que están tomando diferentes drogas inmunosupresoras, con respecto a personas no trasplantadas que no toman esta medicación.
2. En el segundo apartado describiremos los resultados obtenidos en el estudio de prevalencia y severidad de AG en trasplantados renales que toman CsA y BCC.

5.1. ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG)

Los resultados obtenidos se clasificarán de la siguiente forma:

- En primer lugar se mostrarán los resultados de la estadística descriptiva y la estadística inferencial de las variables comunes al grupo estudio y control.
- En segundo lugar se mostrarán los resultados de la estadística descriptiva de las variables específicas del grupo estudio.
- En tercer lugar se analizará la estadística descriptiva y la estadística inferencial del estudio de prevalencia de lesiones orales (no AG).
- En cuarto lugar se analizará la estadística descriptiva e inferencial del estudio de lesiones orales (no AG) previas a la exploración oral.

5.1.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES COMUNES AL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

Se examinó la mucosa oral de 500 pacientes trasplantados renales, el 61,4% de los pacientes fueron hombres y el 38,6% fueron mujeres. La edad media del grupo estudio fue de $53,63 \pm 13,42$ años.

Se examinó también la mucosa oral de 501 pacientes no trasplantados (grupo control). Un 62,7% fueron hombres y un 37,3% fueron mujeres, la edad media del grupo control fue de $52,25 \pm 15$ años.

Los dos grupos, estudio y control, fueron similares en cuanto a sexo y edad ($p=0,68$ vs $p=0,12$).

En el grupo control había mayor número de pacientes fumadores que en el grupo estudio, 28,3% y 20,6% de los pacientes respectivamente ($p=0,004$). A su vez, el número de cigarrillos consumido por el grupo control era también mayor. Un 24,4% de los trasplantados renales eran exfumadores frente a un 9,78% de los pacientes del grupo control ($p=0,0001$).

Respecto al consumo de alcohol, un 24,2% de los pacientes control y un 14,4% de los pacientes estudio consumían alcohol ($p=0,0001$). Los pacientes trasplantados consumían un menor número de dosis de alcohol que los pacientes control ($p=0,001$).

Un 28% de los pacientes del grupo estudio y un 20,6% de los pacientes del grupo control estaban expuestos a las radiaciones solares de manera habitual ($p=0,006$).

Un 8,4% de los trasplantados renales había sufrido cáncer postrasplante, sin embargo el número de sujetos del grupo control que habían sufrido cáncer era significativamente menor (1,8%) ($p=0,0001$).

En el grupo estudio había mayor número de diabéticos que en el grupo control (17% vs 3,2%); a su vez existía mayor número de pacientes sometidos a tratamiento con insulina en el grupo estudio ($p=0,0001$).

También en el grupo estudio había mayor número de sujetos portadores de prótesis removible (27% de los pacientes) frente al número de sujetos que llevaban prótesis removible en el grupo control (20% de los pacientes) que era significativamente menor ($p=0,002$). En la tabla VIII se pueden observar los tipos de prótesis removible que llevaban los dos grupos de pacientes.

Un 38,6% de los pacientes trasplantados tomaban BCC para controlar su hipertensión; sin embargo, la cifra de pacientes del grupo control que tomaban BCC era significativamente menor, sólo un 2% ($p=0,0001$). En la tabla VIII se pueden observar los diferentes tipos de BCC que tomaban los pacientes del grupo estudio y control.

Respecto al tratamiento con antidepresivos, un 23,2% de los pacientes trasplantados renales tomaban dicha medicación frente a un 5,6% de los pacientes control ($p=0,004$). En la tabla VIII se pueden observar los diferentes tipos de antidepresivos que tomaban los dos grupos de pacientes.

A continuación, en la tabla VIII, se puede observar de manera resumida las variables anteriormente estudiadas. Las variables numéricas se encuentran expresadas en media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número y porcentaje.

VARIABLES Y FACTORES DE RIESGO	TRASPLANTADOS RENALES (N=500)	PACIENTES CONTROL (N=501)	p
SEXO			0,68 ^a
Hombre	307 (61,4%)	314 (62,7%)	
Mujer	193 (38,6%)	187 (37,3%)	
EDAD	53,63 ± 13,42	52,25 ± 15	0,12 ^b
FUMADORES ACTIVOS	103 (20,6%)	142 (28,3%)	0,004 ^a
DOSIS TABACO	2,49 ± 6,06	4,03 ± 8,31	0,001 ^b
EXFUMADORES	122 (24,4%)	49 (9,78%)	0,0001 ^a
DOSIS TABACO PREVIA	9,92 ± 14,74	6,16 ± 10,36	0,0001 ^b
ALCOHOL	72 (14,4%)	121 (24,2%)	0,0001 ^a
DOSIS ALCOHOL	0,23 ± 0,66	0,40 ± 0,86	0,001 ^b
EXPOSICIÓN SOLAR	140 (28%)	103 (20,6%)	0,006 ^a
PTES SUFRIDO CÁNCER	42 (8,4%)	9 (1,8%)	0,0001 ^a
DIABETES			0,0001 ^a
Diabéticos	85 (17%)	16 (3,2%)	
Diabéticos tto insulina	57 (11,4%)	3 (0,6%)	
Diabéticos tto v.o.	28 (5,6%)	13 (2,6%)	
PRÓTESIS REMOVIBLE			0,002 ^a
Prótesis	135 (27%)	100 (20%)	
Prótesis acrílica	82 (16,4%)	46 (9,2%)	
Prótesis metálica	48 (9,6%)	43 (8,6%)	
P. acrílica y P. metálica	5 (1%)	11 (2,2%)	
BCC			0,0001 ^a
Tratamiento BCC	193 (38,6%)	10 (2%)	
Nifedipino	34 (6,8%)	2 (0,4%)	
Amlodipino	156 (31,2%)	6 (1,2%)	
Lacidipino	1 (0,2%)	1 (0,2%)	
Nitrendipino	2 (0,4%)	0	
Nerdipino	0	1 (0,2%)	
ANTIDEPRESIVOS			0,004 ^a
Tto. antidepresivos	66 (13,2%)	28 (5,6%)	
Lorazepam	32 (6,4%)	11 (2,2%)	
Zolpidem	1 (0,2%)	3 (0,6%)	
Flunitrazepam	1 (0,2%)	0	
Bromazepam	13 (2,6%)	9 (1,8%)	
Paroxetina	2 (0,4%)	0	
Clorazepam	5 (1%)	3 (0,6%)	
Diazepam	1 (0,2%)	1 (0,2%)	
Lormetazepam	8 (1,6%)	1 (0,2%)	
Fluoxetina	3 (0,6%)	0	
Citalopram	1 (0,2%)	0	

Tabla VIII. Variables comunes al grupo estudio y grupo control.

^a Se ha aplicado la Chi cuadrado de Pearson. ^b Se ha aplicado la t de Student

5.1.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES ESPECÍFICAS DEL GRUPO ESTUDIO

A continuación detallaremos la estadística descriptiva de las variables específicas del grupo de estudio, grupo de trasplantados renales.

Se recogió de la historia clínica del paciente de la consulta de trasplante renal la causa o el motivo de la realización del trasplante renal. En la Figura 9 podemos observar las diferentes enfermedades que llevaron al paciente a recibir un trasplante renal.

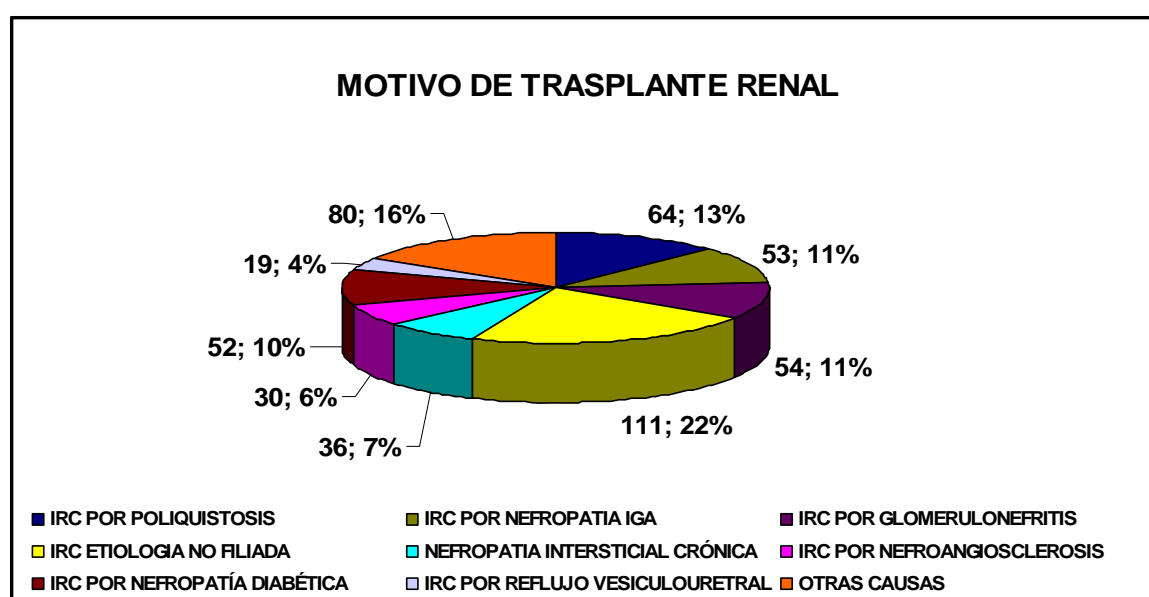


Figura 9. Causa del trasplante. Número de trasplantados; porcentaje de trasplantados por motivo del trasplante. IRC=Insuficiencia renal crónica.

Todos los pacientes tomaban tratamiento inmunosupresor. Existían 21 protocolos diferentes de tratamiento inmunosupresor que se reflejan en la Tabla IX. Los protocolos de tratamiento más frecuentemente utilizados fueron la asociación de prednisona, FK-506 y MMF, la asociación de prednisona, CsA y MMF y la asociación de prednisona y CsA.

PROTOCOLO TRATAMIENTO	FRECUENCIA
PRED + FK + MMF	186 (37,2%)
PRED + CSA + MMF	72 (14,4%)
PRED + CSA	45 (9%)
PRED + FK	34 (6,8%)
PRED + FK + AZA	26 (5,2%)
PRED + CSA + AZA	23 (4,6%)
PRED + CSA + SIRO	16 (3,2%)
CSA	15 (3%)
FK + MMF	13 (2,6%)
PRED + SIRO	12 (2,4%)
CSA + MMF	12 (2,4%)
PRED + FK + SIRO	10 (2%)
PRED + SIRO + MMF	9 (1,8%)
FK	8 (1,6%)
PRED + AZA	6 (1,2%)
PRED + MMF	4 (0,8%)
MMF	3 (0,6%)
SIRO + MMF	2 (0,4%)
FK + SIRO	2 (0,4%)
CSA + AZA	1 (0,2%)
CSA + SIRO	1 (0,2%)

Tabla IX. Protocolos de tratamiento inmunosupresor. PRED=Prednisona, FK=FK506, MMF=Micofenolato Mofetil, SIRO= Sirolimus, AZA=Azatioprina, CSA=Ciclosporina A.

En la Tabla X, se reflejan la media \pm desviación estándar de las variables farmacocinéticas. Las dosis de prednisona e inmunosupresores (CsA, FK-506, MMF, Azatioprina y Sirolimus) se reflejan en miligramos (mg). Los niveles de inmunosupresor en sangre (CsA, FK-506, MMF y Sirolimus) se muestran en nanogramos por mililitro (ng/mL). En la tabla se puede observar también el número de sujetos que tomaban dichas medicaciones.

VARIABLE	MEDIA \pm DE	NUMERO SUJETOS
Dosis PRED	6,91 \pm 6,39	443
Dosis CSA	160,39 \pm 61,79	187
Dosis FK	5,26 \pm 2,96	277
Dosis SIRO	2,40 \pm 1,20	52
Dosis MMF	977,08 \pm 427,99	301
Dosis AZA	77,23 \pm 26,23	56
Nivel CSA sangre	154,11 \pm 62,74	187
Nivel FK sangre	8,52 \pm 2,86	279
Nivel SIRO sangre	8,69 \pm 3,06	40
Nivel MMF sangre	2,38 \pm 2,04	112

Tabla X. Variables farmacocinéticas grupo estudio. PRED=Prednisona, FK= FK506, MMF=Micofenolato Mofetil, SIRO= Sirolimus, AZA=Azatioprina, CSA=Ciclosporina A.

Las variables serológicas polimorfonucleares eosinófilos (PMN E), polimorfonucleares neutrófilos (PMN N) y nivel de hemoglobina de los 500 pacientes trasplantados se reflejan en la Tabla XI. En esta misma tabla también se encuentra el nivel de creatinina en orina. Los datos referentes a los PMN E y PMN N se encuentran en porcentaje. El nivel de hemoglobina se muestra en gramos por decilitro (g/dl) y el nivel de creatinina en nanogramos por mililitro (ng/ml).

VARIABLE	MEDIA \pm DE
PMN E	1,64 \pm 1,21
PMN N	63,61 \pm 11,05
HEMOGLOBINA	13,89 \pm 1,92
CREATININA	1,58 \pm 1,23

Tabla XI. Variables serológicas y nivel de creatinina en orina grupo estudio.

El tiempo medio postrasplante fue de $59,66 \pm 55,81$ meses. 84 pacientes trasplantados (18,4%) habían sufrido rechazo agudo postrasplante y 8 pacientes (1,6%) rechazo crónico. Un 4,4% de los trasplantados renales habían recibido un trasplante páncreas-riñón, realizado muy frecuentemente en pacientes con patología diabética.

En cuanto al número de trasplantes recibidos, un 91,6% de los pacientes habían recibido un único trasplante renal, un 4,1% de los pacientes habían recibido 2 trasplantes renales y un solo paciente (0,2%) había recibido 3 trasplantes renales.

Un 3,2% de los pacientes habían recibido tratamiento antifúngico postrasplante y un 13,2% de los pacientes habían recibido tratamiento antivírico postrasplante. Los diferentes tipos de tratamiento se pueden observar en la Tabla XII.

Un 88% de los trasplantados renales resultaron ser Ig G positivos a CMV previamente al trasplante renal. Ver Tabla XII.

VARIABLE	RESULTADO
TIEMPO POSTRASPLANTE (meses)	59,66 ± 55,81
RECHAZO	92 (18,4%)
▪ Agudo	84 (16,8%)
▪ Crónico	8 (1,6%)
TRASPLANTE PANCREAS RIÑÓN	22 (4,4%)
NÚMERO TRASPLANTES	
▪ 1 trasplante	458 (91,6%)
▪ 2 trasplantes	41 (4,1%)
▪ 3 trasplantes	1 (0,2%)
TTO ANTIFÚNGICO POSTRASPLANTE	16(3,2%)
▪ Fluconazol	10 (2%)
▪ Nistatina	6 (1,2%)
TTO ANTIVÍRICO POSTRASPLANTE	59(11,8%)
▪ Aciclovir	6 (1,2%)
▪ Ganciclovir	48 (9,6%)
▪ Valganciclovir	5 (1%)
▪ Gammglobulina antiCMV	1 (0,2%)
POSITIVO Ig G CMV PRETRASPLANTE	
▪ No	60 (12%)
▪ Si	440 (88%)

Tabla XII. Otras variables grupo estudio. La variable tiempo postrasplante se refleja Media ± Desviación estándar.

5.1.3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL DEL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LESIONES ORALES (NO AG)

Un 40,6% de los trasplantados renales presentaron lesiones orales (diferentes al AG) en el momento de la exploración oral. En el grupo control la prevalencia de dichas lesiones fue menor 23,4% ($p=0,0001$). En el grupo estudio un mayor número de pacientes presentaron más de una lesión oral en relación al grupo control (3,2% vs 1,59%; $p=0,0001$). Los resultados se muestran en la Figura 10.

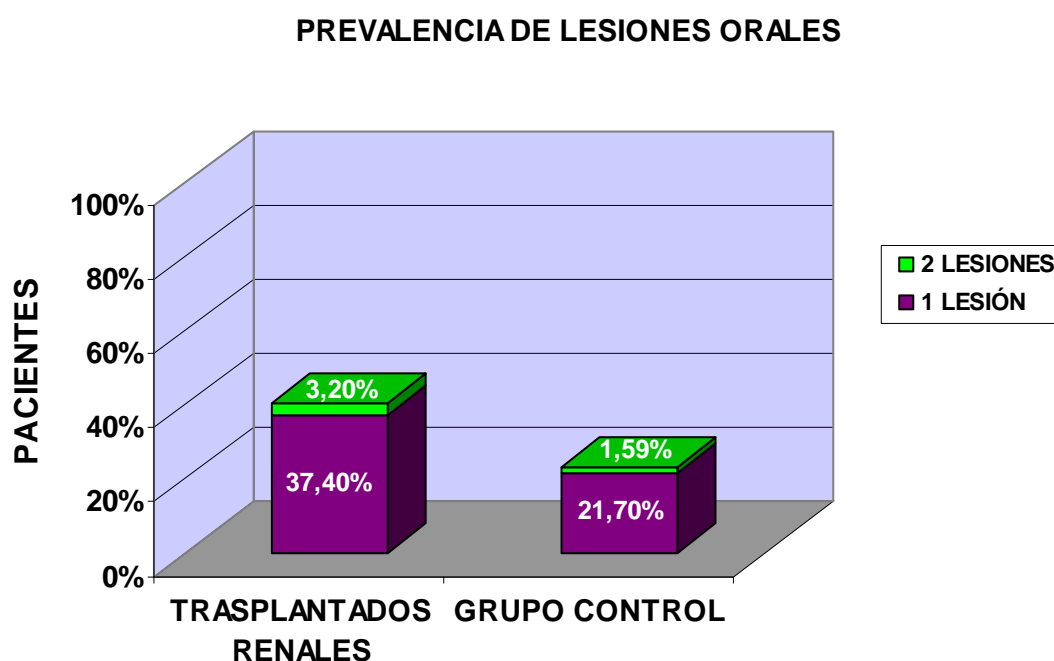


Figura 10. Porcentaje de pacientes con lesiones orales en grupo estudio y control en el momento de la exploración. Se refleja el porcentaje de pacientes con una o dos lesiones orales.

En el grupo estudio un 40% de los hombres y un 41% de las mujeres sufrieron lesiones orales ($p=0,76$), sin embargo en el grupo control las lesiones orales aparecieron en 18,47% de los hombres y un 31,55% de las mujeres ($p=0,001$).

Tanto en el grupo estudio como en el grupo control los pacientes con lesiones orales eran de edad más avanzada. En el grupo estudio los pacientes con lesiones orales tenían una edad media de $55,74 \pm 13,10$ y los pacientes sin lesiones orales tenían una edad media de $52,20 \pm 13,46$ ($p=0,004$). En el grupo control los pacientes con lesiones orales tenían una edad media de $56,69 \pm 15,79$ y la edad media de los pacientes sin lesiones orales era $50,90 \pm 14,54$ ($p=0,0001$).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre presentar lesión oral y ser fumador tanto en el grupo estudio como en el grupo control ($p=0,24$ vs $p=0,46$). En el grupo estudio no existió relación entre el alcohol y la aparición de lesión oral ($p=0,11$); sin embargo, en el grupo control, sí se encontró relación estadísticamente significativa ($p=0,016$).

El sufrir diabetes no fue un factor de riesgo estadísticamente significativo de la aparición de lesiones orales tanto en el grupo estudio como en el grupo control ($p=0,39$ vs $p=0,17$). Tampoco se encontró relación entre padecer lesión oral y tomar antidepresivos en el grupo estudio ($p=0,39$), pero el resultado fue estadísticamente significativo en el grupo control ($p=0,003$).

En el grupo de trasplantados renales no se encontró relación estadísticamente significativa entre la aparición de lesiones orales y la ingesta de los diferentes tratamientos inmunosupresores ($p=0,28$).

Al realizar el análisis multivariante mediante una prueba de regresión logística para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la aparición de lesiones orales y su orden de importancia el modelo eligió en primer lugar el código de grupo (ser o no trasplantado), en un segundo paso la variable más significativa para valorar la probabilidad de sufrir lesiones orales una vez considerado el grupo fue la edad y

posteriormente con estas dos variables en el modelo eligió la variable sexo. En la tabla XIII se reflejan los resultados de la regresión logística para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la aparición de lesiones orales.

		B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 1(a)	GRUPO(1)	-0,808	0,139	0,000	0,446	0,339	0,586
	Constante	-0,381	0,091	0,000	0,684		
Paso 2(b)	EDAD	0,023	0,005	0,000	1,023	1,013	1,033
	GRUPO(1)	-0,798	0,141	0,000	0,450	0,342	0,594
	Constante	-1,627	0,289	0,000	0,197		
Paso 3(c)	EDAD	0,022	0,005	0,000	1,022	1,012	1,033
	SEXO(1)	-0,292	0,143	0,040	0,746	0,564	0,987
	GRUPO(1)	-0,801	0,141	0,000	0,449	0,340	0,592
	Constante	-1,402	0,307	0,000	0,246		

Tabla XIII. Regresión logística para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la aparición de lesiones orales.

(a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GRUPO (0 = estudio - trasplantados, 1 = control).

(b) Variable(s) introducida(s) en el paso 2: EDAD.

(c) Variable(s) introducida(s) en el paso 3: SEXO (0 = mujer, 1 = hombre).

El modelo se ajusta a la siguiente ecuación de regresión logística que verifica el odds del suceso. La ecuación se encuentra reflejada en la figura 11:

$$\frac{P \text{ LESIÓN}}{P \text{ NO LESIÓN}} = e^{-1,402+0,022 \cdot \text{EDAD}-0,292 \cdot \text{SEXO}-0,801 \cdot \text{GRUPO}}$$

Figura 11. Odds de aparición de lesiones orales. Las variables Sexo y Grupo tomarán los valores anteriormente indicados en la leyenda de la Tabla XII. P= Probabilidad; e= número e con un valor aproximado de 2,718

Al realizar el análisis multivariante mediante un árbol de decisión (ver Figura 12) para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la aparición de lesiones orales y su orden de importancia, el modelo eligió en primer lugar el código de grupo (ser o no trasplantado), posteriormente seleccionó la edad (al ser una variable continua realizó tres cortes en cada uno de los grupos), en el grupo control seleccionó posteriormente dos nuevas variables en los pacientes menores de 53 años el sexo y en los pacientes con una edad comprendida entre 53 y 71 años el consumo de alcohol.

En los pacientes estudio la proporción de lesiones orales observadas fue de 40,60%, en el grupo control dicha proporción fue menor 23,35%.

En los pacientes estudio la proporción de lesiones orales observadas aumenta con la edad. Si el paciente pertenece al grupo estudio y tiene una edad menor de 44 años la proporción observada de lesiones orales es de 32,06%, si el paciente tiene entre 44 y 71 años dicha proporción es de 41,27% y si el paciente es mayor de 71 años aumenta hasta un 64,86%.

En los pacientes control también la proporción de lesiones orales observadas va aumentando con la edad. Si el paciente es menor de 53 años la proporción es de 17,52%, si tiene entre 53 y 71 años la proporción es de 26,35% y si el paciente tiene más de 71 años aumenta hasta el 41,67%.

En el grupo control el modelo escoge cuatro nuevos nodos terminales que muestran que si se pertenece al grupo control, con una edad menor de 53 años y se es mujer, la proporción de lesiones observadas es de 24,72%, y si se es hombre dicha proporción es menor 14,05%. En este mismo grupo si se tiene entre 53 y 71 años y se consume alcohol la proporción de lesiones observadas es de 40% y si no se consume alcohol es menor 20,51%. En la figura 11, se muestran gráficamente los resultados del árbol de decisión.

ÁRBOL DE DECISIÓN. PREVALENCIA DE LESIONES ORALES

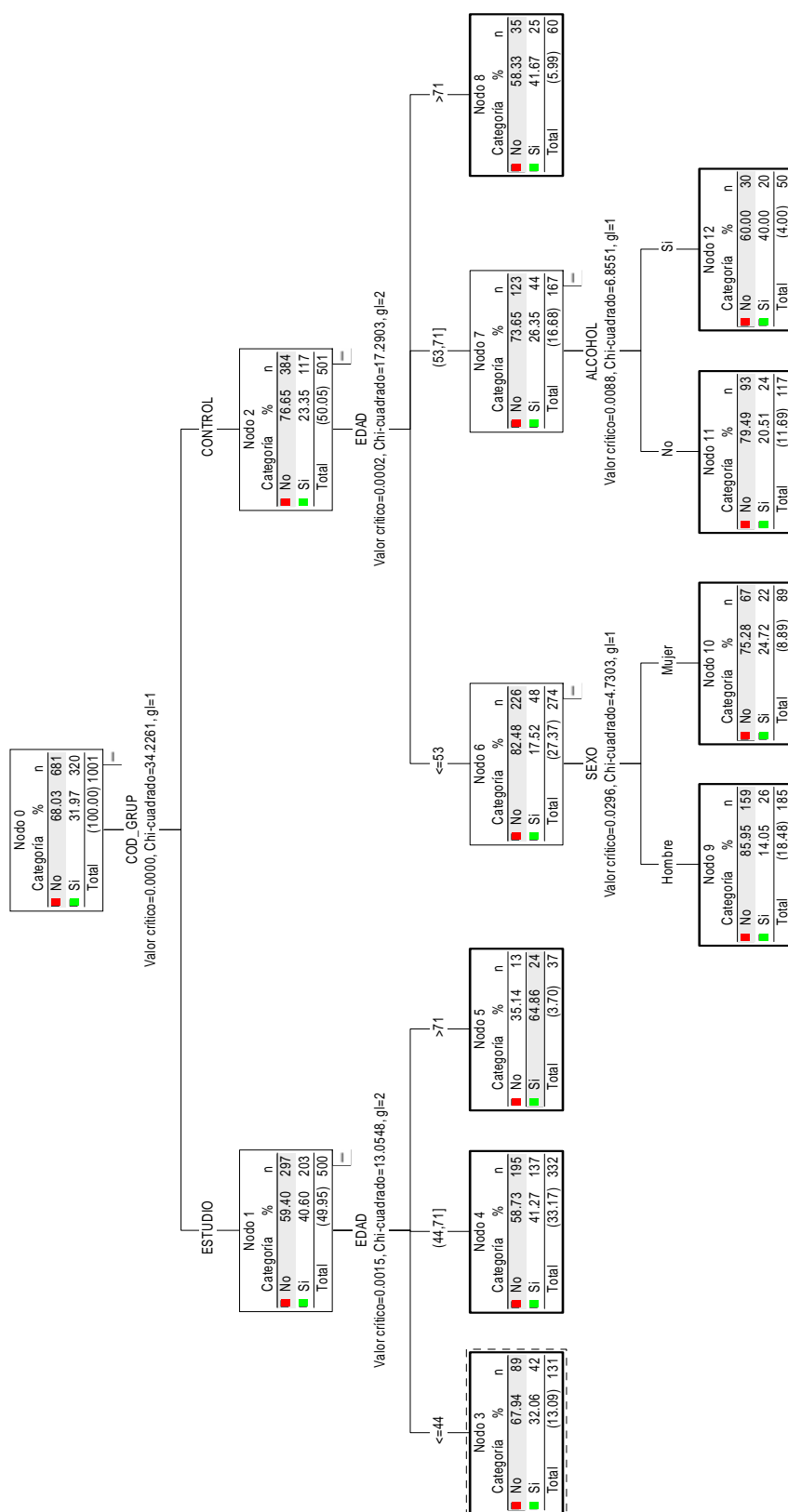


Figura 12. Árbol de decisión de prevalencia de lesiones orales.

A continuación trataremos las diferentes lesiones orales que aparecieron en los dos grupos de pacientes por separado. En la figura 13 y la Tabla XIV se puede observar la prevalencia de las diferentes lesiones orales en el grupo estudio y grupo control. Las diferencias estadísticas entre el grupo estudio y control se pueden observar en la tabla XIV.

LESIONES ORALES EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN

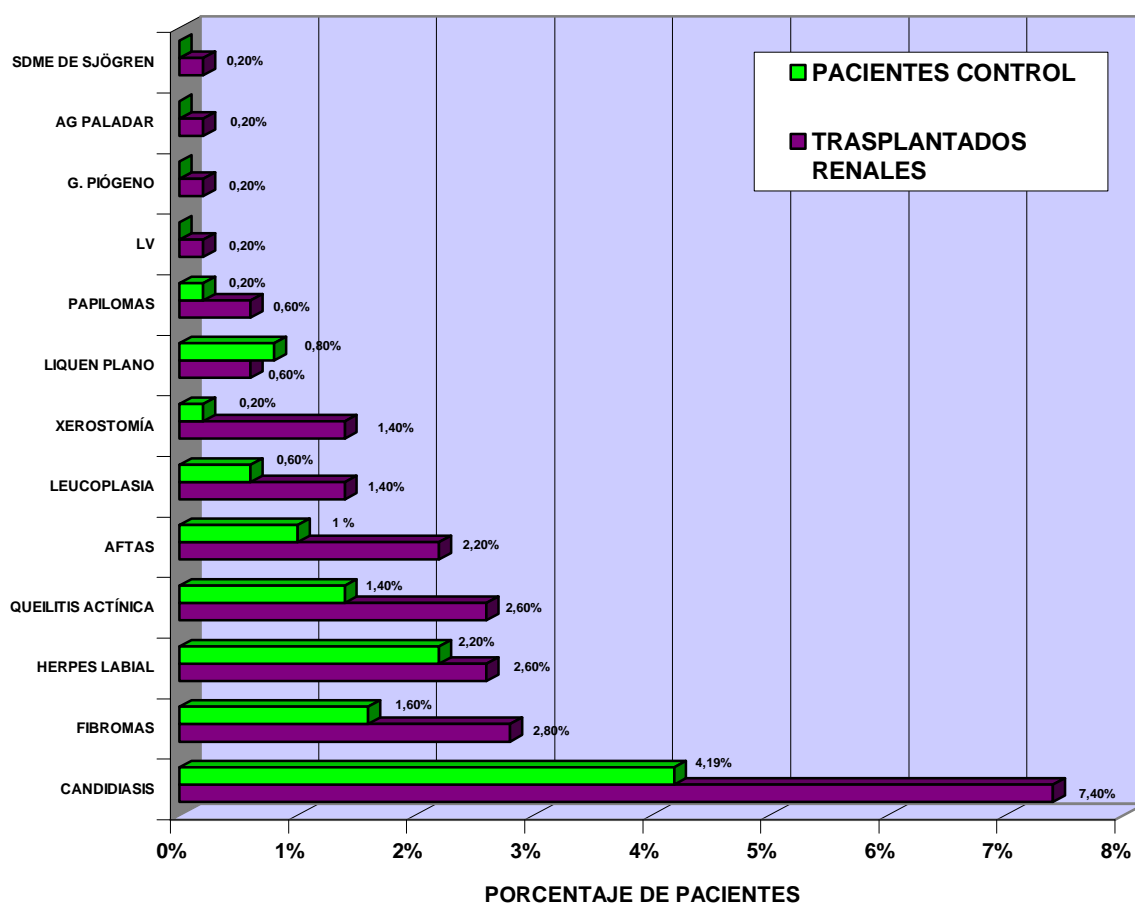


Figura 13. Prevalencia de lesiones orales en grupo estudio y control.

LESIÓN ORAL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN	TRASPLANTADOS RENALES (N=500)	PACIENTES CONTROL (N=501)	p
CANDIDIASIS	37 (7,4%)	21 (4,19%)	0,03^a
Subprótesis (eritematosa)	27 (5,4%)	18 (3,6%)	
Queilitis angular	8 (1,6%)	1 (0,2%)	
Pseudomembranosa	2 (0,4%)	2 (0,4%)	
FIBROMAS	14 (2,8%)	8 (1,6%)	0,12^a
HERPES LABIAL	13 (2,6%)	11 (2,2%)	0,52^a
QUEILITIS ACTÍNICA	13 (2,6%)	7 (1,4%)	0,17^a
AFTAS	11 (2,2%)	5 (1%)	0,13^a
LEUCOPLASIA	7 (1,4%)	3 (0,6%)	0,20^a
XEROSTOMÍA	7 (1,4%)	1 (0,2%)	0,03^a
LIQUEN PLANO	3 (0,6%)	4 (0,8%)	0,71^a
PAPILOMAS	3 (0,6%)	1 (0,2%)	0,31^a
LEUCOPLASIA VELLOSA	1 (0,2%)	0	0,32^a
GRANULOMA PIÓGENO	1 (0,2%)	0	0,32^a
AG. PALADAR	1 (0,2%)	0	0,32^a
SÍNDROME SJÖGREN	1 (0,2%)	0	0,32^a
LESIONES MISCELÁNEAS	107 (21,4%)	64 (12,77%)	0,0001^a

Tabla XIV. Tipo y número de lesiones orales en el momento de la exploración (en número y porcentaje). ^a Se ha aplicado la Chi cuadrado de Pearson.

La lesión oral con mayor prevalencia fue la **candidiasis oral**, que apareció en un 7,4% de los trasplantados renales y en un 4,19% de los pacientes del grupo control ($p=0,03$). El tipo de candidiasis más frecuente en el grupo estudio fue la candidiasis eritematosa subprótesis, seguida de la queilitis angular y la pseudomembranosa (ver Tabla XIV).

Se encontró relación estadísticamente significativa entre sufrir candidiasis y tener edad avanzada, tanto en el grupo estudio como en el grupo control. La edad media de los pacientes con candidiasis oral fue de $60,24 \pm 12,44$, sin embargo la edad media de los pacientes sin candidiasis fue de $52,49 \pm 14,23$ ($p=0,0001$).

Las dosis y concentraciones mayores en sangre de MMF influyeron de manera estadísticamente significativa en la prevalencia de candidiasis oral ($p=0,017$ vs $0,001$). En

los pacientes trasplantados con candidiasis que tomaban MMF la dosis media de MMF fue de $1177,08 \pm 558,92$ mg y la concentración media de MMF en sangre fue de $4,37 \pm 3,65$ ng/ml; sin embargo, en los pacientes que no sufrían candidiasis la dosis media de MMF fue de $960 \pm 411,45$ mg y la concentración de MMF en sangre fue de $2,18 \pm 1,71$ ng/ml.

Tanto en el grupo estudio como en el grupo control se encontró una relación estadísticamente significativa entre llevar prótesis dental y padecer candidiasis bucal ($p=0,0001$). Un 85,2% de los pacientes trasplantados y un 61,1% de los pacientes control que llevaban prótesis acrílica sufrían candidiasis. Con las prótesis metálicas (esqueléticas) el riesgo de sufrir candidiasis era menor, sólo un 14,8% de los pacientes trasplantados y un 22,2% de los pacientes control que llevaban prótesis metálica sufrían candidiasis oral.

El ser fumador aumentaba de manera estadísticamente significativa el riesgo de aparición de candidiasis oral ($p=0,05$)

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la candidiasis oral y otras variables como tiempo postrasplante, protocolo de inmunosupresión, dosis y niveles en sangre de inmunosupresores (aparte del MMF), padecer diabetes, tomar antidepresivos, haber recibido un trasplante páncreas-riñón, niveles en sangre de PMN eosinófilos y neutrófilos, niveles de hemoglobina y creatinina y alcohol.

Al realizar el análisis multivariante mediante una prueba de regresión logística, para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la aparición de candidiasis oral y su orden de importancia, el modelo eligió solamente el ser portador de prótesis removible, ninguna variable más aportaba información adicional para predecir esta lesión. La prótesis acrílica era la prótesis que más aumentaba la probabilidad de sufrir candidiasis oral, seguida de la unión de prótesis acrílica y esquelética y en último lugar de la prótesis sólo esquelética. Los resultados se reflejan en la Tabla XV.

	B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Paso 1(a) PRÓTESIS			0,000			
ACRÍLICA(1)	3,348	0,375	0,000	28,452	13,642	59,338
ESQUELÉTICA(2)	2,234	0,462	0,000	9,333	3,772	23,094
ACR + ESQ(3)	2,859	0,715	0,000	17,446	4,294	70,879
Constante	-4,325	0,318	0,000	0,013		

Tabla XV. Regresión logística para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la prevalencia de candidiasis oral.

(a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: PRÓTESIS (1= Prótesis Acrílica, 2=Prótesis Esquelética, 3=Prótesis Acrílica + Esquelética).

La ecuación de odds para la candidiasis oral será (figura 14):

$$\frac{P \text{ CANDIDIASIS}}{P \text{ NO CANDIDIASIS}} = e^{-4,325+B \cdot x}$$

Figura 14. Odds de aparición de candidiasis oral. Si el paciente lleva prótesis x=1 si no la presenta x=0. La letra B tomará los siguientes valores: si el paciente lleva prótesis Acrílica B=3,348, si lleva Esquelético B=2,234, si lleva ambas B=2,859. P= Probabilidad; e= número e con un valor aproximado de 2,718

Al realizar el análisis multivariante mediante un árbol de decisión (ver Figura 15) el modelo también eligió solamente el llevar prótesis removible. En el árbol se insertó también el código de grupo (ser o no trasplantado) para poner de manifiesto las interacciones con dicha variable.

En los pacientes estudio la proporción de candidiasis oral observada fue de 7,40%, en el grupo control dicha proporción fue menor 4,19%. Tanto en el grupo estudio como en el grupo control la proporción de candidiasis oral aumentaba considerablemente si el paciente llevaba prótesis removible, sobre todo si la prótesis era acrílica.

ARBOL DE DECISION. PREVALENCIA DE CANDIDIASIS ORAL

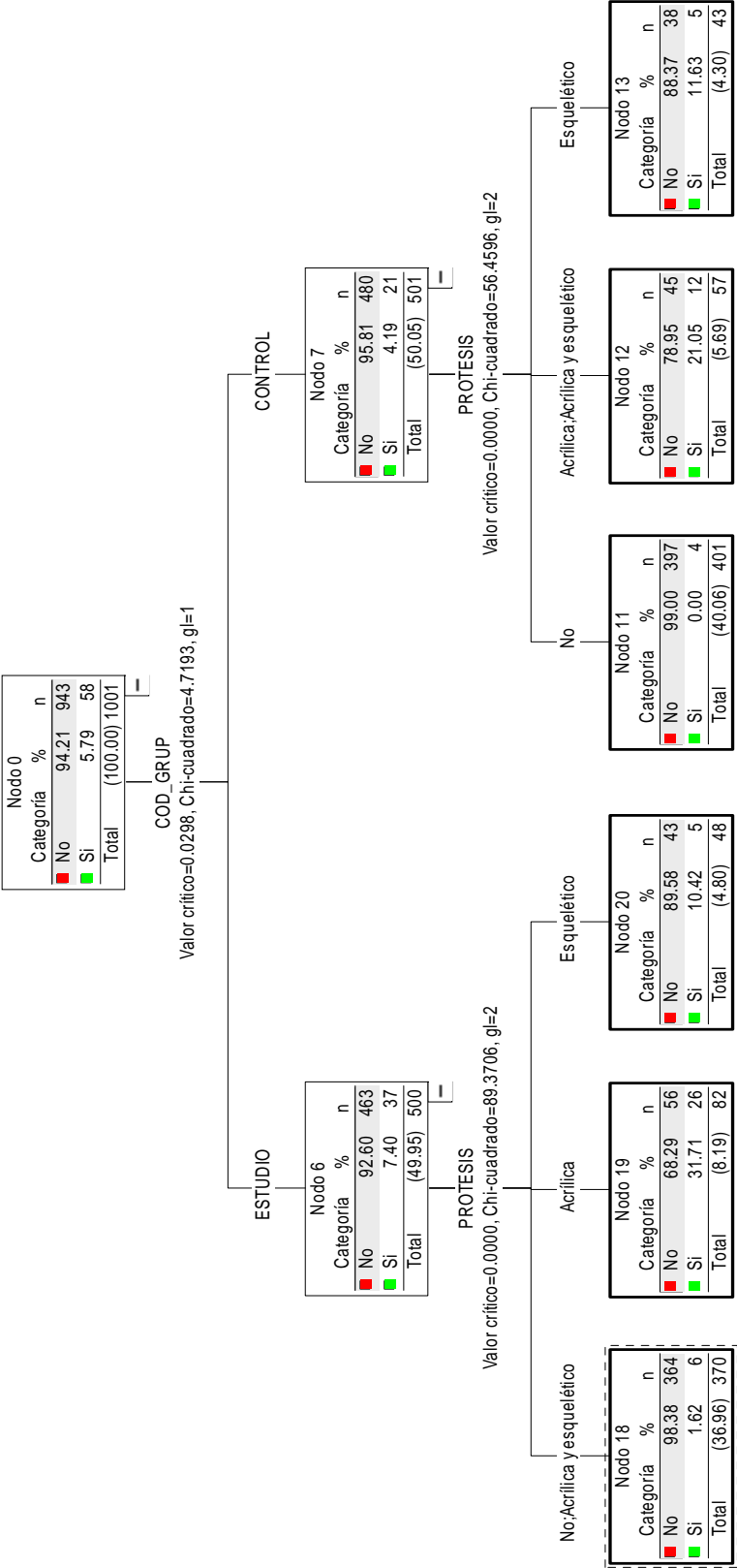


Figura 15. Árbol de decisión de prevalencia de candidiasis oral.

La prevalencia de **infecciones labiales por VHS** fue similar en el grupo estudio y el grupo control (2,6% vs 2,2% $p=0,52$). Una mujer y un hombre trasplantados sufrieron lesiones extensas por VHS con forma zosteriforme que afectaban el labio superior y se extendían hasta el ala de la nariz.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre sufrir lesiones orales por VHS y llevar prótesis ($p=0,025$). Once de los 24 casos totales (grupo estudio y control) aparecieron en pacientes que llevaban prótesis dental.

Las concentraciones altas de CsA en sangre influyeron de manera estadísticamente significativa en la aparición de lesiones orales herpéticas en el grupo de pacientes trasplantados ($p=0,05$). Los pacientes con lesiones herpéticas que tomaban CsA tenían concentraciones en sangre de CsA de $206,40 \pm 94,15$ ng/ml. Sin embargo, los pacientes que no sufrían lesiones herpéticas tenían concentraciones de $152,65 \pm 61,40$ ng/ml.

El análisis multivariante con pruebas de regresión logística y árboles de decisión no eligió ninguna variable que pudiera predecir esta lesión, probablemente debido a los pocos casos existentes.

En un 0,6% de los pacientes trasplantados y un 0,2% aparecieron **papilomas orales** ($p=0,31$). No se encontró relación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo o variable predictora.

Un 2,8% de los pacientes trasplantados y un 1,6% de los pacientes control presentaron **fibromas orales** ($p=0,12$). Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo o variable predictora.

La prevalencia de **queilitis actínica** fue de un 2,6 % de los pacientes trasplantados y un 1,4 % de los pacientes control ($p=0,17$). La aparición de esta lesión fue significativamente mayor en los hombres (90%; $p=0,009$). También se encontró relación estadísticamente significativa entre sufrir queilitis actínica y estar expuesto a las radiaciones solares ($p=0,0001$).

Al realizar el análisis multivariante mediante una prueba de regresión logística para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la aparición de queilitis actínica y su orden de importancia el modelo eligió en primer lugar la variable exposición solar y en un segundo paso la variable más significativa para valorar la probabilidad de sufrir queilitis actínica una vez considerada la exposición solar fue el sexo. Los resultados nos indican que existe una mayor probabilidad de aparición de queilitis actínica si el paciente está expuesto al sol y también si el paciente es de sexo masculino. En la tabla XVI se reflejan los resultados de la regresión logística para identificar aquellas variables explicativas más importantes de la aparición de queilitis actínica.

		B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 1(a)	SOL(1)	-2,036	0,494	0,000	0,131	0,050	0,343
	Constante	-2,795	0,275	0,000	0,061		
Paso 2(b)	SEXO(1)	1,320	0,760	0,082	3,744	0,844	16,599
	SOL(1)	-1,826	0,500	0,000	0,161	0,060	0,430
	Constante	-3,940	0,757	0,000	0,019		

Tabla XVI. Regresión logística para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes de la aparición de lesiones orales.

(a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: SOL (0=Si exposición solar, 1= No exposición solar).

(b) Variable(s) introducida(s) en el paso 2: SEXO (0=mujer, 1=hombre).

El modelo se ajusta a la siguiente ecuación de odds (figura 16):

$$\frac{P \text{ QUEILITIS ACTÍNICA}}{P \text{ NO QUEILITIS ACTÍNICA}} = e^{-3,940 + 1,320 \cdot \text{SEXO} - 1,826 \cdot \text{EXPOSICIÓN SOLAR}}$$

Figura 16. Odds de aparición de queilitis angular. Las variables Sexo y Exposición solar tomarán los valores anteriormente indicados en la leyenda de la Tabla XV. P= Probabilidad; e= número e con un valor aproximado de 2,718

En este caso no se aporta el árbol de decisión correspondiente debido al bajo número de casos.

La prevalencia de **aftas orales** fue de un 2,2% en los pacientes estudio y de un 1% en los pacientes control ($p=0,13$). El tiempo postrasplante fue estadísticamente menor ($p=0,048$) en los pacientes trasplantados que sufrían aftas $26,73 \pm 28,19$ vs $60,40 \pm 56,07$ meses.

De los 11 pacientes trasplantados que sufrían aftas, ocho estaban inmunosuprimidos con Prednisona, FK506 y MMF, dos con Prednisona, Sirólimus y MMF y un paciente con Prednisona y CsA. Al cruzar las variables dosis de CsA y niveles de CsA con la aparición de aftas se encontraron valores estadísticamente significativos ($p=0,023$ vs $0,041$). La dosis de CsA en el paciente que sufría aftas fue de 300 mg; sin embargo, la media en el resto del grupo fue de $159,64 \pm 61,09$ mg. La concentración en sangre de CsA en el paciente que sufría aftas fue de 282 ng/mL, mientras que la concentración media en el resto del grupo fue de $153,41 \pm 62,19$ ng /mL.

El análisis multivariante con pruebas de regresión logística y árboles de decisión no eligió ninguna variable que pudiera predecir esta lesión, probablemente debido a los pocos casos existentes.

La prevalencia de **leucoplasia** tampoco fue significativamente mayor en el grupo estudio (1,4% vs 0,6% $p=0,20$). No se encontró relación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo o variable predictora.

La prevalencia de **xerostomía** fue significativamente mayor en el grupo estudio, se diagnosticó en 1,4% de los pacientes trasplantados y un 0,2% de los pacientes control ($p=0,03$). Se encontró relación estadísticamente significativa con el sexo ($p=0,030$), seis de los ocho casos totales aparecieron en mujeres. Los pacientes que sufrían xerostomía tenían una edad mayor ($p=0,002$) que los que no padecían dicha lesión oral (la edad media de los pacientes con xerostomía fue de $68,50 \pm 9,43$ años y la edad media de los pacientes sin xerostomía fue de $52,82 \pm 14,21$ años). Se encontró también relación estadísticamente significativa entre la aparición de xerostomía y la ingesta de tratamiento antidepresivos ($p=0,0001$). En este caso tampoco el análisis multivariante con pruebas de regresión logística y árboles de decisión eligió ninguna variable que pudiera predecir esta lesión.

El **liquen plano oral** apareció en un 0,6% de los trasplantados renales y un 0,8% de los pacientes control ($p=0,71$). De los pacientes estudio que sufrían liquen plano uno tomaba como tratamiento inmunosupresor Prednisona, CsA y MMF, otro tomaba Prednisona, CsA y Azatioprina y el último Prednisona, FK506 y MMF.

Se encontró relación entre la aparición de liquen plano y la edad ($p=0,039$), que fue estadísticamente mayor en estos pacientes con liquen plano ($64 \pm 7,92$ vs $52,86 \pm 14,25$), y con la dosis de Azatioprina ($p=0,043$) que fue estadísticamente menor en los pacientes con liquen plano (25 mg vs $78,18 \pm 25,48$ mg).

El análisis multivariante con pruebas de regresión logística y árboles de decisión no eligió ninguna variable que pudiera predecir esta lesión, probablemente debido a los pocos casos existentes.

Una mujer de 46 años de edad presentó **leucoplasia vellosa** en el borde lateral izquierdo de la lengua. La paciente llevaba trasplantada 26 meses y estaba recibiendo tratamiento con Prednisona (5 mg/día), FK-506 (1 mg/día) y Azatioprina (50 mg/día). Los niveles en sangre de FK-506 en el momento de la exploración estaban dentro de los valores normales (4,3 ng/mL) pero los niveles promedio de los últimos 12 meses habían sido altos (14 ng/mL), por lo que se había disminuido la dosis.

Un hombre de 45 años de edad presentó un **granuloma piógeno** en la encía a nivel del incisivo lateral superior derecho. El paciente había recibido un trasplante páncreas-riñón hacía 13 meses por nefropatía diabética. Actualmente tomaba como tratamiento inmunosupresor FK-506 (9 mg/día) y MMF (500 mg/día). En el momento de la exploración tenía altos los niveles de FK-506 en sangre 14,9 ng/mL, pero los niveles promedio de los últimos 12 meses eran normales.

Un hombre de 63 años, trasplantado desde hacía 115 meses presentó una **lesión exofítica de aspecto tumoral en paladar (AG paladar)** de 8 años de evolución. Dicha lesión se extendía desde la cara palatina de los incisivos anterosuperiores hasta el pilar anterior de la faringe, a continuación del AG severo que presentaba en el sector anterosuperior. El paciente tomaba como tratamiento inmunosupresor prednisona (2,5 mg/día), CsA (150 mg/día) y MMF (500 mg/día). Los niveles actuales de CsA eran de 159

ng/ml y los niveles promedio eran de 154 ng/ml, los dos ligeramente elevados. El paciente además tomaba 10 mg de Amlodipino diarios para el control de su hipertensión arterial y era portador de un esquelético superior, con mala adaptación y movilidad.

Una mujer de 48 años trasplantada desde hacía 77 meses sufría **síndrome de Sjögren** con afectación oral y ocular, la paciente recibía como tratamiento inmunosupresor MMF (1500 mg/día).

Como **lesiones misceláneas** hemos considerado las siguientes lesiones orales: hiperqueratosis friccional, lengua vellosa, lengua saburral, lengua geográfica, angiomas, hematomas, tinciones por amalgama, lesiones traumáticas, nevus, leucoedemas, decúbitos por prótesis, épulis fisurados, pericoronaritis, varices linguales marcadas, melanoplaquias y palatitis nicotínica.

5.1.4. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL DEL ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG) PREVIAS A LA EXPLORACIÓN ORAL.

Las lesiones orales previas al momento de la exploración (figura 17) también fueron más frecuentes en el grupo estudio que en el grupo control (29,2% vs 4,6% $p=0,0001$).

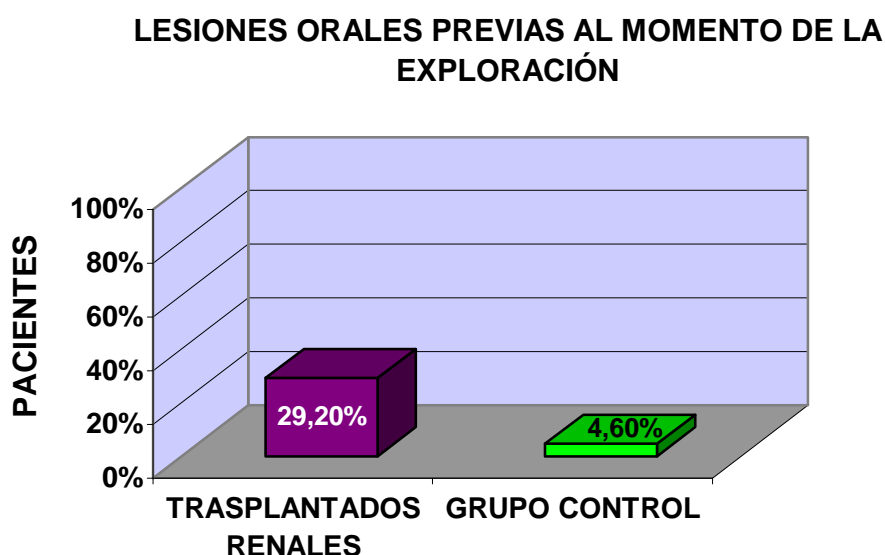


Figura 17. Porcentaje de pacientes con lesiones orales en grupo estudio y control previas al momento de la exploración.

Los resultados de las diferentes lesiones previas a la exploración se pueden observar en la Figura 18 y la Tabla XVII. Las diferencias estadísticas entre el grupo estudio y el grupo control se pueden observar en la Tabla XVII.

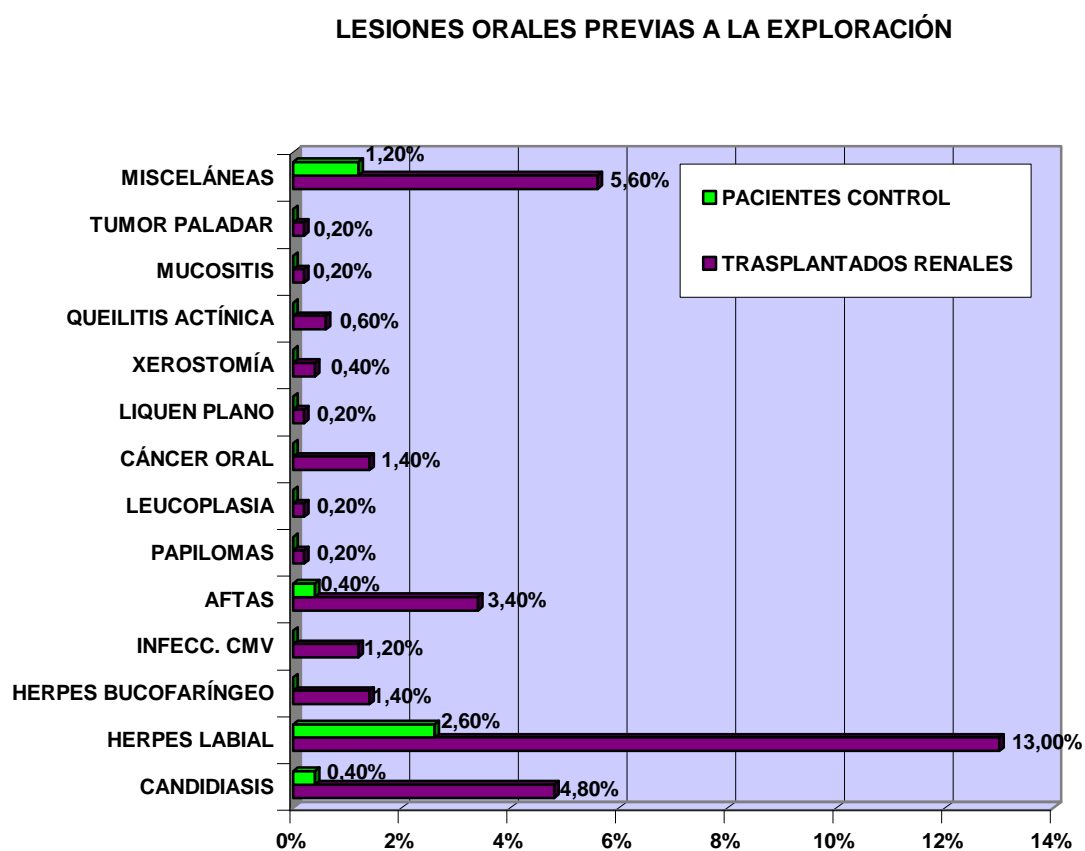


Figura 18. Lesiones orales previas al momento de la exploración grupo estudio y control.

LESIÓN ORAL PREVIA	TRASPLANTADOS RENALES (N=500)	PACIENTES CONTROL (N=501)	p
CANDIDIASIS	24 (4,8%)	2 (0,4%)	0,0001^a
Queilitis angular	3 (0,6%)	0	
Pseudomembranosa	2 (0,4%)	2 (0,4%)	
Bucofaríngea	19 (3,8%)	0	
HERPES LABIAL	65 (13%)	13 (2,6%)	0,0001^a
HERPES BUCOFARÍNGEO	7 (1,4%)	0	0,008^a
HERPES ZÓSTER	2 (0,4%)	0	0,16^a
INFECCIÓN POR CMV	6 (1,2%)	0	0,014^a
AFTAS	17 (3,4%)	2 (0,4%)	0,001^a
PAPILOMAS	1 (0,2%)	0	0,32^a
LEUCOPLASIA	1 (0,2%)	0	0,32^a
CÁNCER ORAL	7 (1,4%)	0	0,008^a
Cáncer de labio	6 (1,2%)	0	
Sarcoma de Kaposi	1 (0,2%)	0	
LIQUEN PLANO	1 (0,2%)	0	0,32^a
XEROSTOMÍA	2 (0,4%)	0	0,16^a
QUEILITIS ACTÍNICA	3 (0,6%)	0	0,08^a
MUCOSITIS	1 (0,2%)	0	0,32^a
TUMOR PALADAR BENIGNO	1 (0,2%)	0	0,32^a
MISCELÁNEAS	28 (5,6%)	6 (1,2%)	0,0001^a

Tabla XVII. Tipo y número de lesiones orales previas al momento de la exploración (en número y porcentaje). ^a Se ha aplicado la Chi cuadrado de Pearson.

Se encontró una relación estadísticamente significativa al cruzar la variable lesiones orales previas a la exploración y los diferentes protocolos de inmunosupresión ($p=0,035$). Un 38,35% de las lesiones aparecieron en pacientes que tomaban Prednisona, FK506 y MMF y un 12,32% aparecieron en pacientes que tomaban prednisona, CsA y MMF. Del mismo modo pudimos observar que un 58% de los pacientes que habían sufrido lesiones orales tomaban FK 506 y un 30% CsA, que son los dos inmunosupresores más usados ($p=0,037$).

Un 4,8% de los trasplantados renales habían sufrido **candidiasis oral** posterior al trasplante renal. El tipo de candidiasis más frecuente después del trasplante fue la candidiasis bucofaríngea (3,8%), seguida de formas orales más leves como la queilitis angular (0,6%) y la pseudomembranosa (0,4%). En el grupo control la aparición de candidiasis como lesión previa fue significativamente menor (0,4%) ($p=0,0001$). En el grupo de trasplantados se encontró una relación estadísticamente significativa entre ser diabético y haber padecido candidiasis oral ($p=0,009$). En la Tabla XVIII se reflejan las características de los 19 casos de candidiasis bucofaríngea que aparecieron en los pacientes trasplantados renales en el periodo postrasplante inmediato.

SEXO	EDAD	T APARICIÓN	LESIONES	TTO	TTO IS	OTROS
H	35	7 días	Eritematosa	Nistatina	PRED+FK+MMF	Anemia hemolítica
H	41	15 días	Pseudomembranosa Eritematosa	Nistatina	PRED+FK+MMF	Diabético ID Tx páncreas-riñón
M	33	15 días	ND	Nistatina	PRED+FK+MMF	Diabético ID Leucopenia
H	68	7 días	ND	Fluconazol	PRED+CSA	Diabético ID
H	48	7 días	Eritematosa	Nistatina	PRED+CSA	
H	53	15 días	Eritematosa	Nistatina	PRED+FK+AZA	
H	67	7 días	ND	Nistatina	PRED+FK+MMF	Diabético NID
H	47	7 días	ND	Nistatina Fluconazol	PRED+CSA+MMF	Diabético NID
M	59	7 días	Pseudomembranosa Eritematosa	Nistatina	PRED+MMF+SIRO	Diabético NID
M	73	15 días	ND	Nistatina	PRED+SIRO	
M	73	7 días	ND	Nistatina	PRED+CSA	
H	67	7 días	ND	Nistatina	PRED+FK+MMF	Coincide con RA
M	69	15 días	Eritematosa	Nistatina	PRED+FK	
M	67	7 días	Eritematosa	Fluconazol	PRED+FK+MMF	Diabetes NID
H	41	15 días	ND	Nistatina	PRED+FK+MMF	Diabetes ID
H	67	7 días	ND	Nistatina	PRED+FK+MMF	
M	56	15 días	ND	Nistatina	PRED+FK+MMF	
H	46	7 días	ND	Nistatina	PRED+FK	
M	64	15 días	ND	Nistatina	PRED+FK+MMF	Diabético NID

Tabla XVIII. Pacientes con candidiasis bucofaríngea previa exploración oral. M= mujer, H= hombre, EDAD= edad en el momento de la lesión, T APARICIÓN= tiempo postrasplante aparición lesión, ND= no descrita, TTO= tratamiento de la lesión, TTO IS= tratamiento inmunosupresor en el momento de la lesión, ID= insulín dependiente, NID= no insulín dependiente, RA= rechazo agudo.

Un 13% de los trasplantados renales habían sufrido **lesiones herpéticas** labiales desde que habían sido trasplantados, sin embargo dicha lesión apareció en menor número en el grupo control 2,6% (p=0,0001). No se encontró relación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo o variable predictora.

Un 1,4% de los trasplantados renales habían sufrido infecciones por VHS más extensas y severas a nivel oral y faríngeo (**herpes bucofaríngeo**). Este tipo de lesión no había aparecido en ningún paciente control ($p=0,008$). No se encontró relación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo o variable predictora. En la Tabla XIX se pueden observar las características de los 7 casos de herpes bucofaríngeo que aparecieron en el grupo estudio.

SEXO	EDAD	T APARICIÓN	LESIONES	TTO	TTO IS	OTROS
M	55	2 meses	Intraoral Faringe	Aciclovir	PRED+FK+MMF	
H	63	2 meses	Perioral Faringe	Aciclovir	PRED+CSA+MMF	Coincide con RA corticosenible
M	32	2 días	Intraoral Faringe	Aciclovir	PRED+FK+AZA	
M	71	2 días	Intraoral Faringe	Aciclovir Famciclovir	PRED+FK+MMF	Coincide con RA corticosenible
H	60	3 días	Intraoral Faringe	Aciclovir	PRED+FK+MMF	
M	71	3 días	Intraoral Faringe	Aciclovir Famciclovir	PRED+FK+AZA	Diabético ID
M	52	1 mes	Intraoral Faringe	Aciclovir	PRED+CSA	Diabético ID

Tabla XIX. Pacientes con herpes bucofaríngeo previo exploración oral. M= mujer, H= hombre, EDAD= edad en el momento de la lesión, T APARICIÓN= tiempo postrasplante aparición lesión, TTO= tratamiento de la lesión, TTO IS= tratamiento inmunosupresor en el momento de la lesión, RA= rechazo agudo, ID= insulín dependiente.

Dos pacientes trasplantados (0,4%) habían sufrido de manera posterior al trasplante infecciones por **VHZ con afectación trigeminal**, que dieron lugar a lesiones orales. Ningún paciente control sufrió infecciones por VHZ de afectación trigeminal ($p=0,16$). En la Tabla XX se pueden observar las características de estos dos pacientes.

SEXO	EDAD	T APARICIÓN	LESIONES	TTO	TTO IS
M	56	37 meses	Rama trigeminal maxilar	Aciclovir	PRED+FK+MMF
M	53	48 meses	Rama trigeminal oftálmica y maxilar	Aciclovir	PRED+CSA+MMF

Tabla XX. Pacientes con herpes Zóster de afectación oral previo exploración oral. M= mujer, EDAD= edad en el momento de la lesión, T APARICIÓN= tiempo postrasplante aparición lesión, TTO= tratamiento de la lesión. TTO IS= tratamiento inmunosupresor en el momento de la lesión.

Seis pacientes trasplantados (1,2%) habían **sufrido infecciones por CMV** que dieron lugar a lesiones a nivel oral caracterizadas por úlceras orales muy dolorosas que respondieron al tratamiento antiviral. En el grupo control ningún paciente sufrió infecciones por CMV ($p=0,014$). Al realizar el análisis estadístico no se encontró relación con ninguna de las variables. Ver Tabla XXI.

SEXO	EDAD	T APARICIÓN	LESIONES	TTO	IgG CMV	TTO IS	OTROS
M	65	3 días	Úlceras orales Gastrointestinal	Ganciclovir	+	PRED+FK+MMF	
H	27	2 meses	Úlceras orales Gastrointestinal	Ganciclovir	-	PRED+FK+MMF	
M	49	2 meses	Úlceras orales Gastrointestinal	Ganciclovir	+	PRED+CSA+MMF	
H	47	2 meses	Úlceras orales Gastrointestinal	Ganciclovir	+	PRED+CSA+MMF	
M	64	1 mes	Úlceras orales Gastrointestinal	Ganciclovir	-	PRED+FK+MMF	
M	48	2 meses	Úlceras orales Gastrointestinal	Ganciclovir	+	PRED+CSA	Diabético NID

Tabla XXI. Pacientes con infección por CMV de afectación oral previo exploración oral. M= mujer, H= hombre, EDAD= edad en el momento de la lesión, T APARICIÓN= tiempo postrasplante aparición lesión, TTO= tratamiento de la lesión, IgG CMV=IgG previa al trasplante a CMV, + =positivo, - =negativo, TTO IS= tratamiento inmunosupresor en el momento de la lesión, NID= no insulín dependiente.

Un 3,4% de los trasplantados renales habían sufrido **estomatitis aftosa recurrente** posterior al trasplante renal, sin embargo las aftas sólo aparecieron en un 0,4% de los pacientes control ($p=0,001$). Un 29,4% de las lesiones aftosas aparecieron en pacientes que tomaban prednisona, FK-506 y MMF como protocolo de tratamiento, un 11,8% aparecieron en pacientes que tomaban prednisona y CsA y un 5,9% (un caso) en diez protocolos diferentes de tratamiento ($p=0,003$). No se encontró relación estadísticamente significativa con ningún otro factor de riesgo o variable predictora.

Al analizar la aparición de neoplasias, un 8,4% de los pacientes trasplantados renales y un 1,8% de los pacientes del grupo control ($p=0,0001$) habían sufrido cáncer. En los dos grupos, estudio y control, un 66,7% de los pacientes que habían sufrido neoplasias eran hombres y un 33,3% eran mujeres.

El **cáncer oral** se presentó en un 1,4% de los pacientes trasplantados. Ningún paciente control había sufrido cáncer oral ($p=0,008$). Las neoplasias orales representaron el 16,66% del total de tumores de novo que aparecieron en el grupo estudio. De los 7 casos de cáncer oral en el grupo de trasplantados renales, 6 casos fueron de cáncer de labio (todos los casos en labio inferior) y 1 caso fue un SK sistémico con afectación de paladar, que respondió positivamente al reducir las dosis de inmunosupresor. La aparición de cáncer oral fue estadísticamente mayor en hombres que en mujeres (100%; $p=0,035$).

Se pudo observar cómo el tratamiento inmunosupresor con CsA estaba relacionado de forma estadísticamente significativa con la aparición de cáncer oral ($p=0,003$); de hecho el 100% de las neoplasias orales aparecieron en pacientes que tomaban CsA.

De los 6 casos de cáncer labial, el estudio histológico confirmó el diagnóstico de CCE en 5 de los casos y de CBC en uno de ellos.

Al analizar las diferentes variables, se encontró una relación estadísticamente significativa entre las variables exposición solar y sufrir cáncer de labio ($p=0,034$), ya que cuatro de los seis pacientes que habían sufrido dicho tumor habían estado expuestos a la radiación solar.

En el momento de la exploración, sólo dos de los seis pacientes eran fumadores, pero anteriormente a la aparición del cáncer de labio los seis pacientes habían fumado ($p=0,016$). También se pudo observar cómo los pacientes trasplantados que habían sufrido cáncer de labio habían consumido mayor número de cigarrillos que aquellos pacientes que no habían sufrido cáncer labial. El consumo medio de los pacientes que no habían sufrido cáncer de labio fue de $9,73 \pm 14,65$, sin embargo en los pacientes que habían sufrido cáncer de labio fue de $23,14 \pm 15,51$ cigarrillos /día ($p=0,017$).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol actual o previo y la aparición de cáncer de labio ($p=0,184$ vs $p=0,43$).

El tiempo postrasplante fue mayor en los pacientes que habían sufrido cáncer de labio (aunque no de manera estadísticamente significativa) que en aquellos pacientes que no habían sufrido dicha tumoración ($p=0,34$). En los pacientes que habían sufrido cáncer labial el tiempo postrasplante fue de $80,50 \pm 31,25$, sin embargo en los pacientes que no habían sufrido dicha tumoración el tiempo postrasplante fue menor $58,90 \pm 55,66$.

El cáncer de labio fue más frecuente en hombres ($p=0,051$). Aunque la edad fue ligeramente mayor en los pacientes que habían sufrido cáncer labial ($60,83 \pm 12,93$ vs $53,55 \pm 13,41$) no se encontró relación estadísticamente significativa ($p=0,186$).

A los seis pacientes que sufrieron cáncer de labio se les modificó el protocolo de inmunosupresión después del diagnóstico del tumor. A dos de los pacientes que sufrieron cáncer de labio se les redujo la dosis de CsA y se les añadió tratamiento con Sirólimus. A

otro paciente se le suprimió la CsA y se le administró Sirólimus. A otros dos pacientes se les redujo la dosis de CsA y se les añadió tratamiento con MMF. A otro paciente se le suprimió la administración de CsA y se le puso tratamiento con MMF. En la Tabla XXII se pueden observar las características de dichos pacientes.

SEXO	EDAD	T APARICIÓN	TTO IS	TIPO TUMOR	LOCALIZACIÓN	FACTORES RIESGO	TTO LESIÓN
H	38	88 m	PRED+CSA	CCE	Labio inferior	Fumador Exp. solar	Quirúrgico
H	57	116 m	PRED+CSA	CCE	Labio inferior	Fumador Exp. solar	Quirúrgico
H	61	24 m	PRED+CSA	SK	Paladar Pilar faringe	Alcohol	Disminución dosis CSA
H	71	27 m	PRED+CSA	CCE	Labio inferior	Fumador	Radioterapia
H	55	96 m	PRED+CSA	CBC	Labio inferior	Fumador Exp. solar	Radioterapia
H	66	93 m	PRED+CSA	CCE	Labio inferior	Fumador Alcohol	Quirúrgico Radioterapia
H	57	63 m	PRED+CSA	CCE	Labio inferior	Fumador Exp. solar	Radioterapia

Tabla XXII. Pacientes con cáncer oral previo exploración oral. M= mujer, H= hombre, EDAD= edad en el momento de la lesión, T APARICIÓN= tiempo postrasplante aparición lesión, TTO IS= tratamiento inmunosupresor en el momento de la lesión, CCE= carcinoma de células escamosas, CBC= carcinoma basocelular, SK= sarcoma de Kaposi, FACTORES DE RIESGO= factores de riesgo en el momento de la lesión.

Dos pacientes habían sido diagnosticados de **xerostomía oral** y tres pacientes de **queilitis actínica**. Un paciente había sufrido **liquen plano oral** (diagnosticado mediante biopsia), otro **leucoplasia** (también biopsiada), a otro paciente se le había extirpado un **papiloma de lengua**, otro paciente había sufrido **mucositis oral** (que respondió a la disminución de la dosis de tratamiento inmunosupresor) y a otro se le había extirpado una **tumoración benigna de paladar**.

5.2. PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES QUE TOMAN CsA Y BCC

Los resultados obtenidos se clasificarán de la siguiente forma:

- En primer lugar se mostrarán los resultados de la estadística descriptiva y la estadística inferencial de las variables estudiadas en los tres grupos (grupo CsA, grupo CsA-Nifedipino, grupo CsA-Amlodipino).
- En segundo lugar se mostrará la estadística descriptiva y la estadística inferencial de la prevalencia y severidad de AG en los tres grupos estudiados y se analizará su relación con las diferentes variables predictoras.

5.2.1. RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIO

Del grupo total de 500 pacientes trasplantados 187 pacientes tomaban CsA como inmunosupresor, un 54,01% de los pacientes que tomaban CsA sufrieron AG. De los 500 pacientes estudiados 193 pacientes tomaban BCC (Nifedipino, Amlodipino, Lacidipino y Nitrendipino), 61 de estos pacientes tomaban BCC en conjunto con CsA. En la Tabla XXIII se pueden observar estos datos de manera resumida.

Variable	No BCC	Nifedipino	Amlodipino	Lacidipino	Nitrendipino
Ingesta de CsA					
• No CsA	181 (36,2%)	13 (2,6%)	119 (23,8%)	0	0
• CsA	126 (25,2%)	21 (4,2%)	37 (7,4%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)

Tabla XXIII. Pacientes tratados con CsA y BCC del grupo total estudio (500 pacientes trasplantados).

Al aplicar los criterios de inclusión sólo 136 pacientes, que estaban tomando CsA pudieron participar en el estudio de prevalencia y severidad de AG en pacientes trasplantados renales que toman CsA y BCC. De ese total de 136 pacientes, 96 pacientes estaban medicados sólo con CsA, 18 tomaban CsA y Nifedipino y 22 pacientes tomaban CsA y Amlodipino.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de edad, sexo, dosis de CsA, Nifedipino y Amlodipino y tiempo desde comienzo del tratamiento (CsA y BCC)

entre los tres grupos estudiados. En la Tabla XXIV se pueden observar las características y diferencias demográficas y farmacológicas entre los tres grupos.

Variables	Grupo CsA (n = 96)	Grupo CsA – nifedipino (n = 18)	Grupo CsA – amlodipino (n = 22)	p
Sexo				0,44^a
· Hombres	66 (68,75%)	14 (77,77%)	13 (59,09%)	
· Mujeres	30 (31,25%)	4 (22,23%)	9 (40,91%)	
Edad	58,09 ± 12,70 [*]	54,11 ± 9,30 [*]	62,59 ± 12,17 [*]	0,093^b
Dosis CsA (mg/día)	151,23 ± 56,38 [*]	173,61 ± 51,07 [*]	165,91 ± 41,22 [*]	0,18^b
CsA sangre (ng/mL)	149,59 ± 47,14 [*]	150,39 ± 39,73 [*]	157,38 ± 55,71 [*]	0,79^b
Dosis de Nifedipino / Amlodipino (mg/día)		30 [*]	6,59 ± 2,38 [*]	
Tiempo desde comienzo de tratamiento con CsA y BCC	104,65 ± 58,20 [*]	124 ± 39,21 [*]	88,91 ± 45,51 [*]	0,13^b

Tabla XXIV. Características y diferencias demográficas y farmacológicas de los pacientes del estudio de AG. ^{*} Media ± desviación estándar. ^a Se ha aplicado la Chi-cuadrado de Pearson. ^b Se ha aplicado la prueba ANOVA

5.2.2. RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG

Al estudiar la prevalencia y severidad de AG en los tres grupos de pacientes CsA, CsA - Amlodipino y CsA - Nifedipino se encontraron diferencias estadísticamente significativas de prevalencia ($p=0,015$) y severidad ($p=0,001$) del AG entre los tres grupos (Tabla XXV). Una mayor proporción de pacientes (88,9%) del grupo de pacientes que tomaban CsA – Nifedipino sufrieron AG comparado con el grupo de CsA - Amlodipino (59,1%) y el grupo de CsA (52,1%). El AG se consideró que estaba presente cuando se obtenía un nivel de AG mayor de 0.

El AG leve fue mayor en los pacientes que tomaban CsA (33,3%) en comparación con los pacientes que tomaban CsA - Amlodipino (22,7%) y los pacientes que tomaban CsA - Nifedipino (22,2%). A su vez un mayor porcentaje de los pacientes que tomaban CsA y Nifedipino sufrieron AG moderado (44,4%) en comparación con los pacientes que tomaban CsA - Amlodipino (18,2%) y los pacientes que tomaban CsA (15,6%). Un mayor porcentaje de los pacientes que tomaban CsA - Nifedipino (22,2%) sufrieron AG severo en comparación con el grupo de CsA - Amlodipino (18,2%) y el grupo de pacientes que tomaban solamente CsA (3,1%). Los resultados se pueden observar en la Tabla XXV.

AG	Grupo CsA (n = 96)	Grupo CsA – Nifedipino (n = 18)	Grupo CsA – Amlodipino (n = 22)	p
Prevalencia AG	50 (52,1%)	16 (88,9%)	13 (59,1%)	0,015^a
Severidad AG				0,001^a
· No AG	46 (47,9%)	2 (11,1%)	9 (40,9%)	
· AG leve	32 (33,3%)	4 (22,2%)	5 (22,7%)	
· AG moderado	15 (15,6%)	8 (44,4%)	4 (18,2%)	
· AG severo	3 (3,1%)	4 (22,2%)	4 (18,2%)	

Tabla XXV. Prevalencia y severidad de AG en los tres grupos estudio. ^a Se aplicó la prueba Chi-cuadrado de Pearson para determinar las diferencias entre los tres grupos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia y severidad de AG y el sexo de los diferentes pacientes. Un 61,3% de los hombres y un 51,2% de las mujeres pertenecientes al estudio sufrieron AG. Los resultados se pueden observar en la Tabla XXVI.

AG	Hombres (n=93)	Mujeres (n=43)	p
Prevalencia AG	57 (61,3%)	22 (51,2%)	0,27^a
Severidad AG			0,39^a
· No AG	36 (38,7%)	21 (48,8%)	
· AG leve	28 (30,1%)	13 (30,2%)	
· AG moderado	22 (23,7%)	5 (11,6%)	
· AG severo	7 (7,5%)	4 (9,3%)	

Tabla XXVI. Prevalencia y severidad de AG en relación con el sexo del paciente. Se aplicó la prueba Chi-cuadrado de Pearson para determinar las diferencias entre grupos

No se encontraron resultados estadísticamente significativos relacionando la dosis de Amlodipino (mg/día) y la prevalencia y severidad de AG. Los resultados se muestran en la Tabla XXVII.

AG	Dosis amlodipino (mg/día)	p
Prevalencia de AG		0,905^c
• No AG	6,67 ± 2,5 *	
• AG	6,54 ± 2,4 *	
Severidad de AG		0,963^b
• No AG	6,67 ± 2,5 *	
• AG leve	7 ± 2,74 *	
• AG moderado	6,25 ± 2,5 *	
• AG severo	6,25 ± 2,38 *	

Tabla XXVII. Prevalencia y severidad de AG y dosis de amlodipino (mg/día) en el grupo CsA-Amlodipino. * Media ± desviación estándar. ^b Se aplicó la prueba ANOVA para determinar las diferencias. ^c Se aplicó la prueba t de Student para determinar las diferencias.

Todos los pacientes del grupo CsA – Nifedipino tomaban la misma dosis de Nifedipino 30 mg/día, por lo que no se pudo estudiar la relación entre el AG y dicha variable.

Se encontraron resultados estadísticamente significativos entre la dosis de CsA y la prevalencia de AG ($p=0,014$), los pacientes que sufrían AG tomaban más dosis de CsA ($166,14 \pm 52,35$) que aquellos que no sufrían AG ($143,30 \pm 53,59$).

También se encontraron resultados estadísticamente significativos entre la variable dosis de CsA y severidad de AG ($p=0,033$). Los pacientes con AG más severo estaban siendo medicados con mayores dosis de CsA. Los resultados se muestran en la tabla XXVIII.

Prevalencia y severidad de AG	Dosis CsA (mg/día)	p
Prevalencia de AG		0,042^c
· No AG	143,30 ± 53,59 *	
· AG	166,14 ± 52,35 *	
Severidad de AG		0,033^b
· No AG	143,30 ± 53,59 *	
· AG leve	157,93 ± 52,27 *	
· AG moderado	179,63 ± 50,50 *	
· AG severo	163,64 ± 55,19 *	

Tabla XXVIII. Prevalencia y severidad de AG y dosis de CsA (mg/día). * Media ± desviación estándar. ^b Se aplicó la prueba ANOVA para determinar las diferencias. ^c Se aplicó la prueba t de Student para determinar las diferencias.

Al estudiar las variables concentración de CsA en sangre y prevalencia AG se encontraron resultados estadísticamente significativos, los pacientes que tenían AG tenían mayor concentración en sangre de CsA que aquellos pacientes que no tenían AG ($p=0,030$). Sin embargo no se encontraron resultados estadísticamente significativos al cruzar las variables concentración de CsA en sangre y la severidad de AG ($p=0,104$), aunque los pacientes con mayor AG tenían mayores concentraciones de CsA en sangre. Los resultados se muestran en la tabla XXIX.

Prevalencia y severidad de AG	Concentración de CsA en sangre (ng/ml)	p
Prevalencia de AG		0,030^c
• No AG	140,32 ± 49,41 *	
• AG	158,40 ± 44,92 *	
Severidad de AG		0,104^b
• No AG	140,32 ± 49,41 *	
• AG leve	152,72 ± 47,37 *	
• AG moderado	166,81 ± 43,79 *	
• AG severo	158,91 ± 38,06 *	

Tabla XXIX. Prevalencia y severidad de AG y concentración en sangre de CsA (ng/ml). * Media ± desviación estándar. ^b Se aplicó la prueba ANOVA para determinar las diferencias. ^c Se aplicó la prueba t de Student para determinar las diferencias.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de AG y la duración de tratamiento con CsA y BCC ($p=0,039$). Los pacientes con AG llevaban más tiempo medicados ($112,86 \pm 50,72$ meses) con dichos fármacos que aquellos que no tenían AG ($93,30 \pm 58,30$ meses). Sin embargo no se encontraron resultados estadísticamente significativos entre la severidad de AG y la duración de tratamiento con CsA y BCC, aunque el tiempo de tratamiento aumentaba ligeramente con un mayor grado de AG. (Tabla XXX).

Prevalencia y severidad de AG	Tiempo de medicación con CsA y BCC (meses)	p
Prevalencia de AG		0,039^c
• No AG	93,30 ± 58,30 *	
• AG	112,86 ± 50,72 *	
Severidad de AG		0,15^b
• No AG	93,30 ± 58,30 *	
• AG leve	110,12 ± 52,44 *	
• AG moderado	110,59 ± 53,22 *	
• AG severo	128,64 ± 37,16 *	

Tabla XXX. Prevalencia y severidad de AG y dosis de CsA (mg/día). * Media ± desviación estándar.

^b Se aplicó la prueba ANOVA para determinar las diferencias. ^c Se aplicó la prueba t de Student para determinar las diferencias.

6. DISCUSIÓN

La discusión será dividida en **dos apartados**:

1. En el primer apartado se realizará la discusión de los resultados obtenidos en el estudio de lesiones orales (no AG) en una población de trasplantados renales que están tomando diferentes drogas inmunosupresoras, con respecto a personas no traplantadas que no toman esta medicación.
2. En el segundo apartado se realizará la discusión de resultados obtenidos en el estudio de prevalencia y severidad de AG en trasplantados renales que toman CsA y BCC.

6.1. ESTUDIO DE LESIONES ORALES (NO AG)

Los pacientes trasplantados necesitan ser tratados con fármacos inmunosupresores con el fin de evitar el rechazo del injerto recibido. El tratamiento inmunosupresor tiene una serie de efectos secundarios, entre los que se encuentra la aparición de lesiones orales.

La influencia del tratamiento inmunosupresor sobre la cavidad oral de pacientes trasplantados renales ha sido objeto de varios estudios realizados.^{93,99-101} *King y cols* en 1994⁹³ examinaron la mucosa oral de 159 trasplantados renales, sometidos a un protocolo de inmunosupresión basado en la administración de azatioprina y prednisona y a veces de CsA, y de 160 pacientes control. La prevalencia de lesiones orales en los pacientes trasplantados renales fue mayor que en el grupo control (54,7% vs19,4%). En este estudio se pudo observar como los trasplantados renales tenían un riesgo significativamente mayor de sufrir AG, candidiasis oral y leucoplasia vellosa.

Aparte de este estudio, existen en la literatura trabajos que valoran la prevalencia de lesiones orales en pacientes trasplantados renales sin grupo control.⁹⁹⁻¹⁰¹ *Tyrzyk y cols* en 2004⁹⁹ estudiaron la prevalencia de lesiones orales en 30 trasplantados renales tratados con CsA, las lesiones orales más frecuentes fueron las infecciones fúngicas, la leucoplasia y las lesiones hipertróficas. *de la Rosa García y cols* en 2005¹⁰⁰ analizaron la prevalencia de lesiones orales en 90 trasplantados renales tratados con CsA y observaron como el 60% de los pacientes trasplantados presentaban lesiones orales. Las lesiones bucales más frecuentes en estos pacientes fueron la candidiasis, la leucoplasia vellosa, la lengua saburral y el AG. *Spolidorio y cols*¹⁰¹ en 2006, estudiaron la presencia de lesiones orales en 88 trasplantados renales tratados con CsA y 67 trasplantados renales tratados con FK-506. La aparición de lesiones orales fue significativamente mayor en el grupo de trasplantados

tratados con CsA. Además, en el grupo tratado con CsA aparecieron 3 casos de CCE orales y 10 lesiones orales por VHS que no aparecieron en el grupo tratado con FK-506.

Nuestro trabajo es un estudio de prevalencia de casos y controles en el que hemos analizado las lesiones orales que presentaban un amplio grupo de trasplantados renales frente a un grupo de personas no trasplantadas que no reciben tratamiento inmunosupresor. También, en dicho estudio, hemos recogido los casos de lesiones orales que habían sufrido los pacientes antes del momento de la exploración para poder analizar aquellas lesiones que aparecen en el periodo postrasplante inmediato, como las infecciones, o en un periodo postrasplante tardío, como los tumores de novo.

En nuestro estudio de lesiones orales (no AG) hemos podido observar, al igual que *King y cols*,⁹³ como los pacientes trasplantados renales tienen una mayor prevalencia de lesiones orales, un 40,6% de los 500 trasplantados renales presentaban lesiones orales en el momento de la exploración oral, sin embargo sólo un 23,4% de los 501 pacientes que formaban el grupo control presentaron lesiones orales. A su vez en el grupo estudio un mayor número de pacientes presentaron más de una lesión oral en relación al grupo control (3,2% vs 1,59%).

Las lesiones orales previas a la exploración oral, recogidas en nuestro trabajo, también aparecieron más frecuentemente en el grupo de trasplantados renales (29,2% vs 4,6%). Al analizar dichas lesiones orales pudimos observar cómo los pacientes trasplantados renales habían sufrido más infecciones orales por *Cándida*, VHS y CMV, lesiones aftosas y cáncer oral, sobre todo CCE de labio.

La prevalencia de lesiones orales encontrada por nuestro equipo (40,6%) en pacientes trasplantados renales fue menor que la encontrada por *King y cols*⁹³ 54,7% y por *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ 60%. En el estudio de *King y cols*⁹³ el tiempo medio postrasplante

del grupo estudio fue de 68,3 meses y en nuestro estudio el tiempo postrasplante fue de 59,55 meses. Sin embargo, el tiempo medio postrasplante en el grupo de trasplantados renales del estudio *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ fue de 10 meses. Este tiempo postrasplante tan corto puede justificar la alta prevalencia de lesiones orales en este estudio, ya que en los primeros meses después de realizar un trasplante las dosis de inmunosupresor administradas son mayores y esto puede propiciar la aparición de infecciones orales.

Los pacientes del estudio de *King y cols*⁹³ estaban sometidos a un protocolo de inmunosupresión basado en Azatioprina y Prednisona y algunos pacientes tomaban sólo CsA. Los pacientes del grupo de estudio de *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ seguían todos un protocolo de inmunosupresión que asociaba Prednisona, Azatioprina y CsA. Los pacientes trasplantados renales de nuestro estudio estaban sometidos a múltiples protocolos de inmunosupresión, los más frecuentemente utilizados fueron Prednisona, FK-506 y MMF (un 37,2% de los casos), Prednisona, CsA y MMF (en un 14,4% de los casos), Prednisona y CsA (en un 9%) y Prednisona y FK-506 (en un 6,8%), pero también un gran número de pacientes tomaban Azatioprina o Sirolimus, normalmente en combinación con otros inmunosupresores.

Los diferentes protocolos de inmunosupresión podrían influir de manera diferente en la aparición de lesiones orales. De hecho, *Spolidorio y cols*¹⁰¹ en su estudio publicado en 2006 observaron cómo los pacientes que tomaban CsA tenían más lesiones orales que los pacientes que tomaban FK-506. Nosotros no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la prevalencia de lesiones orales y la administración de diferentes protocolos de inmunosupresión, pero sin embargo sí que hemos podido observar cómo los tratamientos inmunosupresores influyeron de manera diferente en la aparición de lesiones orales previas a la exploración. Así, un 38,35% de las lesiones habían aparecido

en pacientes que tomaban Prednisona, FK-506 y MMF y un 12,32% en pacientes que tomaban Prednisona, CsA y MMF. También observamos que un 58% de los pacientes que habían sufrido lesiones orales tomaban FK-506 y un 30% CsA, que son los dos inmunosupresores más frecuentemente usados. De todos modos, sería necesario realizar estudios con grupos homogéneos de pacientes que tomaran diferentes tratamientos inmunosupresores, para poder analizar correctamente la influencia de este factor, aunque su realización es complicada, ya que el nivel de inmunosupresor en sangre, la dosis y tipo de inmunosupresor varían en función del estado general y del injerto de cada paciente.

Como hemos comentado, la dosis y los niveles altos de inmunosupresor en sangre pueden aumentar el riesgo de sufrir lesiones orales. En el trabajo de *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ el nivel medio de CsA en sangre fue de 214 ± 80 ng/ml. Sin embargo en nuestro estudio los pacientes que tomaban CsA tenían un nivel medio de CsA en sangre de $154,11 \pm 62,74$ ng/ml. Esta podría ser una de las razones de la alta prevalencia de lesiones orales en el estudio de *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰.

En nuestro trabajo, al igual que otros estudios,⁴³³⁻⁴³⁶ hemos observado cómo la edad influía en la prevalencia de lesiones orales. Tanto en el grupo estudio como en el grupo control los pacientes con lesiones orales tenían una edad más avanzada. Al igual que *Shulman y cols*,⁴³⁴ en su estudio de prevalencia de lesiones orales en una amplia población americana, hemos observado cómo la prevalencia de lesiones aumenta con la edad llegando a duplicarse si el paciente tiene más de 70 años.

Existen estudios que muestran como las *infecciones fúngicas* son más frecuentes en pacientes trasplantados renales que en sujetos no trasplantados.^{93,100,116,117} La candidiasis oral más frecuente es la producida por *Candida albicans* y, como ya sabemos, la etiología de la candidiasis oral es multifactorial, ya que depende del hongo causante y de factores del huésped sistémicos y locales.^{91,94}

La prevalencia de la candidiasis oral en trasplantados renales es muy variable, según los diferentes estudios, alcanzando valores de prevalencia entre 9,4% y 46,7%.^{93,99,100,116,117} Las formas clínicas más frecuentemente descritas en los estudios realizados en pacientes trasplantados renales son las formas eritematosas, la queilitis angular y las formas pseudomembranosas.^{93,100,117}

En nuestro estudio hemos observado cómo la prevalencia de la candidiasis oral era mayor (de forma estadísticamente significativa) en los pacientes trasplantados renales que en el grupo control. En el grupo estudio un 7,4% de los trasplantados renales sufrieron candidiasis oral frente a un 4,19% del grupo control. La forma clínica más frecuente fue la candidiasis eritematosa subprótesis (73%), seguida de la queilitis angular (22%) y la forma pseudomembranosa (5%).

Los casos de candidiasis oral previos a la exploración también aparecieron más frecuentemente, de manera estadísticamente significativa, en el grupo estudio. Un 4,8% de los pacientes trasplantados habían sufrido candidiasis oral, casi siempre en el periodo postrasplante inmediato, a los 7-15 días postrasplante. Sólo un 0,4% de los pacientes del grupo control habían sufrido previamente lesiones fúngicas orales. La mayoría de los casos de candidiasis oral del grupo estudio previos a la exploración fueron casos de candidiasis caracterizados por lesiones atróficas eritematosas y formas blancas pseudomembranosas, que afectaban a la cavidad oral y los pilares anteriores de la faringe (que en las historias

clínicas se denominaba candidiasis bucofaríngea) y que representaron el 79,2% de los casos. Además aparecieron casos de queilitis angular en el 12,5% y formas orales pseudomembranosas en el 8,3% de los casos recogidos.

Estos casos de candidiasis extensas que afectan a la cavidad oral y la faringe no han sido observados en los estudios revisados.^{93,100,117} Esto puede ser debido a que existen ciertas lesiones, como las infecciones,⁴³⁷ que son más frecuentes en el periodo postrasplante inmediato, ya que en esta fase los niveles de inmunosupresión son más elevados. Obviamente, es difícil que este tipo de lesiones sean reflejadas en un estudio meramente transversal.

El ser portador de prótesis removible es un factor de riesgo para la candidiasis oral.¹⁰⁷ En el estudio de *Golecka y cols*¹⁰⁸ realizado en 2006 observaron cómo los pacientes trasplantados con prótesis removible sufrían más candidiasis subprótesis y queilitis angular que pacientes controles no trasplantados con prótesis removible. En nuestro estudio las formas clínicas de candidiasis oral asociadas a prótesis removible también fueron más frecuentes en el grupo estudio que en el grupo control, al igual que en el estudio de *Golecka y cols*.¹⁰⁸ Un 5,4% de los pacientes trasplantados renales y un 3,6% de los pacientes del grupo control sufrieron candidiasis subprótesis y un 1,6% de los pacientes estudio y un 0,2 % de los controles sufrieron queilitis angular. Al realizar el análisis multivariante el modelo sólo eligió la variable ser portador de prótesis removible, ninguna variable más aportaba información adicional para predecir esta lesión. Además pudimos observar cómo la prótesis acrílica era la prótesis que más aumentaba la probabilidad de sufrir candidiasis oral, seguida de la unión de prótesis acrílica y esquelética y en último lugar de la prótesis sólo esquelética. Un 85,2% de los trasplantados renales con prótesis dental acrílica tenían lesiones orales por *Candida* en el momento de la exploración; sin

embargo, la prevalencia de candidiasis oral en pacientes con prótesis removible metálica (esquelético) era mucho menor y sólo un 14,8% de los pacientes trasplantados que llevaban este tipo de prótesis sufrían candidiasis oral. Por tanto, en los pacientes trasplantados que necesiten prótesis removible se debe colocar, siempre que sea posible, una prótesis removible metálica y se debe insistir en una buena higiene oral y de la prótesis, así como un buen ajuste para evitar dicha infección oportunista.

El tabaco es un factor de riesgo local que favorece la aparición de candidiasis oral.¹⁰⁷ En nuestro trabajo hemos observado como el ser fumador estaba relacionado, de manera estadísticamente significativa, con la aparición de candidiasis oral. Esto puede ser debido, como comentan Soysa y cols,⁴³⁸ a que el tabaco disminuye la cantidad de saliva producida y altera sus propiedades antibacterianas favoreciendo la colonización de la cavidad oral por *Candida albicans*.

En nuestro estudio los pacientes con edad más avanzada, tanto del grupo estudio como del grupo control, tenían una mayor prevalencia de candidiasis oral. Hay que considerar que también los pacientes mayores son, normalmente, los que suelen llevar prótesis dental removible, que como hemos observado anteriormente es un factor etiológico importante de la candidiasis oral.¹⁰⁷

Tyrzyk y cols⁹⁹ observaron cómo la candidiasis oral aparecía más frecuentemente en pacientes tratados con CsA. Un 46,7% de los trasplantados renales que estaban siendo tratados con CsA sufrieron candidiasis; sin embargo no apareció ningún caso de candidiasis oral en el grupo de trasplantados que tomaban FK-506. Nosotros, sin embargo, no hemos encontrado relación entre sufrir candidiasis y los diferentes protocolos de inmunosupresión.

En el estudio de *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ no encontraron relación entre la aparición de candidiasis oral y el nivel de leucocitos, dosis y nivel en sangre de CsA, dosis de prednisona y azatioprina y el uso de antimicrobianos. En nuestro estudio, observamos una relación entre una mayor dosis y concentración en sangre de MMF y la aparición de candidiasis oral. Una mayor dosis de MMF, y su consecuente aumento de concentración en sangre, favorece la aparición de infecciones pero la disminución de la dosis de MMF puede favorecer el riesgo de rechazo del riñón trasplantado.⁴³⁹

Aparte de este dato de interés, en el estudio de prevalencia no hemos encontrado relación alguna entre la aparición de candidiasis y otros factores estudiados como el tiempo postrasplante, dosis de corticosteroides, dosis y nivel de inmunosupresor en sangre (aparte del MMF), ser diabético, la ingesta de antidepresivos, los niveles de PMN eosinófilos y neutrófilos y niveles de creatinina y hemoglobina.

La diabetes es una enfermedad que favorece la aparición de candidiasis oral. Nosotros en nuestro estudio de prevalencia de lesiones orales no encontramos relación entre padecer candidiasis oral y ser diabético. Este resultado puede ser debido a que los pacientes diabéticos del estudio tenían un buen control de su glucemia, ya que hoy en día existen trabajos⁴⁴⁰ que muestran que la candidiasis aparece cuando existe un mal control de la glucemia. En futuros estudios será conveniente recoger los niveles de glucemia en sangre de los pacientes para optimizar los resultados.

Como hemos comentado anteriormente, recogimos de las historias clínicas de los pacientes las lesiones fúngicas orales previas. Un 4,8% de los pacientes trasplantados habían sufrido candidiasis oral siendo un 79,2% lesiones extensas con afectación oral y faríngea. Queremos destacar como este tipo de candidiasis oral siempre apareció en el periodo postrasplante inmediato, a los 7-15 días postrasplante, momento en el que las dosis

de inmunosupresor son más elevadas. En un 47,3% de los casos dicho tipo de candidiasis apareció en pacientes con diabetes, y ha sido descrito que la diabetes favorece la adherencia y colonización de *Candida albicans*.¹⁰⁷ En un caso coincidió con anemia hemolítica, en otro con leucopenia y en un caso apareció de manera concomitante con un rechazo agudo del injerto. Por tanto, la inmunosupresión severa en el periodo postrasplante inmediato, junto con otros factores de riesgo, puede aumentar el riesgo de padecer candidiasis oral en los trasplantados renales.

Las infecciones virales en pacientes trasplantados son de gran relevancia, sobre todo aquellas causadas por virus del grupo herpes. Estas infecciones víricas se caracterizan por infectar de por vida al individuo, pudiendo reactivarse por diferentes causas. La inmunosupresión al disminuir la capacidad defensiva del receptor puede favorecer la aparición de dichas infecciones.¹⁰²

El **VHS** al reactivarse da lugar a lesiones mucocutáneas orales o genitales.^{91,94,102,103} La prevalencia de lesiones herpéticas orales en trasplantados renales, según los diferentes estudios, varía de un 0 a un 11,3%.^{93,100,101,156} En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de lesiones herpéticas labiales en el momento de la exploración de 2,6% en el grupo de pacientes trasplantados renales, siendo esta prevalencia en el grupo control muy similar (2,2%). Sin embargo, al recoger los casos de lesiones herpéticas labiales previos a la exploración oral pudimos observar como los pacientes trasplantados renales habían sufrido más lesiones herpéticas labiales (de forma estadísticamente significativa) que los pacientes del grupo control (13% vs 2,6%).

Se ha podido observar como en algunos casos las lesiones orales producidas por el VHS son más severas y duraderas en pacientes trasplantados, pudiendo exacerbarse si aumentan los niveles de inmunosupresión.¹⁰² Al realizar la exploración oral de los pacientes trasplantados renales observamos como dos pacientes, un hombre y una mujer, sufrieron lesiones por VHS extensas de forma zosteriforme que afectaban al labio superior y se extendían hasta el ala de la nariz.

A veces, las lesiones extraorales por VHS se asocian a lesiones intraorales, faríngeas y/o esofágicas que dificultan la deglución.^{103,120} Al recoger los datos de las historias clínicas de los pacientes trasplantados renales observamos que 7 pacientes (1,4%) habían sufrido lesiones por VHS bucofaríngeas, mientras que dichas lesiones no habían aparecido en ningún paciente control. Estas infecciones habían aparecido entre los 3 días y los 2 meses postrasplante, momento en que los niveles de inmunosupresión son más altos. Dos de los casos coincidieron con la aparición de un rechazo agudo, que fueron tratados con altas dosis de corticoides, y 2 de los 7 pacientes eran diabéticos insulino dependientes. Por tanto, los altos niveles de inmunosupresión junto con enfermedades como la diabetes pueden favorecer la aparición de lesiones por VHS bucofaríngeas extensas que dificulten la ingesta de alimentos en los pacientes trasplantados renales.

Según *Spolidorio y cols*¹⁰¹ los pacientes bajo tratamiento con CsA sufren más lesiones herpéticas orales que los pacientes tratados con FK-506. Los últimos metaanálisis realizados comparando los efectos adversos de la CsA y el FK-506 no han encontrado diferencias en cuanto a la aparición de infecciones entre los dos grupos.^{63,64} En nuestro caso tampoco hemos observado relación entre padecer infecciones por VHS orales y estar bajo un determinado tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, si que encontramos como los pacientes que tomaban CsA y sufrían infecciones orales por VHS tenían mayores

concentraciones en sangre de CsA que aquellos pacientes que tomaban CsA y no sufrían dicha infección. Los altos niveles de CsA en sangre pueden ser la causa de la reactivación del VHS, causando las típicas lesiones labiales.

También pudimos observar una relación entre sufrir lesiones herpéticas labiales y llevar prótesis dental, en el grupo de trasplantados renales. Esta relación no ha sido descrita anteriormente en ninguno de los estudios revisados.^{93,100,101,156} Quizás el trauma protésico es capaz de producir reactivaciones del VHS, dando lugar a dichas lesiones.

Las infecciones por el **VVZ** son mucho menos frecuentes que las causadas por el VHS en pacientes trasplantados renales. La primoinfección da lugar a la varicela, mientras que la reactivación da lugar al herpes Zóster. El herpes Zóster clínico en trasplantados renales tiene una prevalencia de 7-9% y no suele aparecer antes de los dos meses ni después de los tres años postrasplante.^{102,118,126} La afectación trigeminal del herpes Zóster en trasplantados renales según el estudio de *Lo y cols*¹²⁷ representa el 10,2% del total de infecciones por herpes Zóster.

En nuestro estudio, al recoger los casos previos de lesiones orales, dos pacientes trasplantados renales (0,4%) habían sufrido lesiones por VHZ a nivel trigeminal, dando lugar a lesiones orales. Un paciente tuvo afectación de la rama maxilar, mientras que el otro paciente tuvo afectación de la rama oftálmica y maxilar. Dichas infecciones aparecieron a los 37 y 48 meses postrasplante.

Las infecciones por **CMV** afectan a dos tercios de los pacientes trasplantados renales entre los 2–6 meses postrasplante.^{102,103} La afectación gastrointestinal es frecuente, apareciendo hallazgos inespecíficos como eritema, erosiones o ulceraciones a lo largo de

todo el tracto gastrointestinal.^{102,103,118,131} A nivel oral pueden aparecer lesiones ulcerosas únicas o múltiples por toda la mucosa oral.^{94,97,131,132,133,134,135} No existen estudios de prevalencia de lesiones orales causadas por CMV en pacientes trasplantados renales.

No encontramos ningún caso de infección por CMV al realizar la exploración oral de los pacientes trasplantados, pero al revisar las historias clínicas de los pacientes trasplantados renales pudimos observar como 6 pacientes (1,2%) habían sufrido infecciones por CMV que dieron lugar a úlceras orales y gastrointestinales que dificultaban la ingesta de los alimentos. Dichas lesiones aparecieron entre los 3 días y 2 meses postrasplante, momentos de mayor nivel inmunosupresor. Dos de los 6 pacientes con lesiones orales por CMV fueron seronegativos al CMV en el momento previo al trasplante renal. Ningún paciente control había sufrido infecciones por CMV, por tanto los pacientes trasplantados renales tienen un mayor riesgo de sufrir lesiones orales y gastrointestinales por CMV sobre todo en el periodo postrasplante inmediato.

Las lesiones producidas por el **VPH** a nivel oral también son frecuentes en pacientes trasplantados y se ha observado como las lesiones verrucosas en piel son mayores en número y tamaño en este tipo de pacientes.^{102,103,135,123,159} No existen estudios de prevalencia de lesiones por VPH orales en pacientes trasplantados. Nosotros en nuestro trabajo encontramos una prevalencia de 0,6% en pacientes trasplantados renales y de 0,2% en el grupo control. Se ha podido observar como el VPH se encuentra más frecuentemente en la cavidad oral de los pacientes trasplantados renales¹⁵⁹ y existen casos de detección del VPH tipo 16 y 6 en lesiones de CCE oral de pacientes trasplantados renales.⁴⁴¹

La *leucoplasia vellosa* (LV) es una lesión blanca de aspecto plegado lineal, localizada principalmente en los bordes laterales de la lengua. La LV aparece fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos entre los que destacan los pacientes VIH y los trasplantados de órganos y su presencia se ha asociado con la infección por el VEB.^{94,135,137,148-150,152,153,156}

La significación clínica de la LV en trasplantados de órgano es difícil de determinar, pero parece ser un marcador patognomónico de aumento de la inmunosupresión o rechazo (ya que en estos momentos el paciente recibe mayores dosis de inmunosupresor).^{94,146,149} Los estudios hablan de esta relación, pero la mayoría de ellos son casos aislados, no hay trabajos correctamente diseñados para relacionar su aparición con el tipo de inmunosupresor, dosis y nivel de inmunosupresor en sangre.

Como se ha visto anteriormente, la prevalencia de LV en trasplantados de órgano sólido varía entre el 4 - 13%.^{93,100,148,150} Existen pocos estudios acerca de la prevalencia de LV en trasplantados de riñón, según *King y cols*⁹³ la prevalencia de LV en trasplantados renales es del 11,3% y según *de la Rosa y cols*¹⁰⁰ del 13%. La prevalencia de LV en los trasplantados renales de nuestro trabajo fue mucho menor que la descrita en los dos estudios anteriores, sólo un 0,2% (un solo caso). Tampoco encontramos ningún caso en las historias clínicas de LV como lesión previa, lo cual es normal, ya que la LV se descubre de manera casual, no existe sintomatología alguna y remite al disminuir el tratamiento inmunosupresor^{146,168}.

Anteriormente hemos visto como en el periodo postrasplante inmediato el paciente recibe mayores dosis de inmunosupresor. El tiempo medio postrasplante en el grupo de trasplantados renales del estudio *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ fue de 10 meses, sin embargo en nuestro estudio el tiempo postrasplante fue de 59,55 meses. Este tiempo postrasplante

tan corto puede justificar la alta prevalencia de LV en el estudio de *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ y no en nuestro trabajo, ya que en los primeros meses después de realizar un trasplante las dosis de inmunosupresor administradas son mayores, por lo que el grado de inmunosupresión también será mayor, propiciando la aparición de LV. De hecho, los pacientes del trabajo de *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ tenían un nivel medio de CsA en sangre de 214 ± 80 ng/ml, mientras que en nuestro estudio los pacientes que tomaban CsA tenían un nivel medio de CsA en sangre de $154,11 \pm 62,74$ ng/ml.

Los pacientes del estudio de *King y cols*⁹³ y *de la Rosa García y cols*¹⁰⁰ seguían un protocolo de inmunosupresión que asociaba prednisona, azatioprina y CsA. Los pacientes trasplantados renales de nuestro estudio estaban sometidos a múltiples protocolos de inmunosupresión, algunos más novedosos y con menos efectos adversos, que pueden influir en la baja prevalencia de LV de nuestro estudio. Además los pacientes de nuestro trabajo recibían controles periódicos para controlar los niveles de inmunosupresor en sangre, modificando las dosis según el estado y situación de cada paciente.

*De la Rosa y cols*¹⁰⁰ no encontraron relación entre la aparición de LV y la concentración de leucocitos, dosis y nivel de CsA, dosis de prednisona y azatioprina y el uso de antimicrobianos. Nosotros al tener un solo caso de LV tampoco hemos podido llegar a ninguna conclusión en este aspecto, pero observamos como la paciente (trasplantada desde hacía 26 meses) había tenido unos niveles de FK-506 muy elevados en los últimos doce meses, aunque en el momento de la exploración eran ya normales porque se había ido reduciendo la dosis de FK-506.

Hasta la fecha, ningún estudio de prevalencia de lesiones orales en trasplantados renales ha mostrado presencia de *aftas orales*,^{93,100} pero en la literatura existen casos aislados que muestran aparición de ulceraciones orales en pacientes trasplantados en relación con la ingesta de inmunosupresores como el MMF^{171,172}, el sirolimus¹⁷³⁻¹⁷⁶ y el FK-506^{177,178}.

En nuestro estudio hemos encontrado presencia de lesiones aftosas orales en pacientes trasplantados renales. Once pacientes trasplantados renales (2,2%) y 5 pacientes control (1%) presentaron aftas orales en el momento de la exploración. Del mismo modo, un mayor número de pacientes trasplantados renales habían sufrido aftas orales como lesión previa (3,4 % vs 0,4 %).

Anteriormente hemos comentado cómo ciertos inmunosupresores, MMF, Sirolimus y FK-506 se han relacionado con la aparición de ulceraciones orales. En nuestro estudio de los 11 pacientes que sufrían aftas en el momento de la exploración, ocho (72,7%) estaban medicados con prednisona, FK-506 y MMF, dos pacientes (18,2%) con Prednisona, Sirolimus y MMF y un paciente (9,1%) con prednisona más CsA. Del mismo modo, pudimos observar como un 29,4% de los pacientes que habían sufrido aftas como lesión previa estaban medicados con Prednisona, FK-506 y MMF, un 11,8% de los pacientes con Prednisona y CsA y un 58,8% recibían otros múltiples tratamientos inmunosupresores. Por tanto, nosotros también hemos observado aparición de aftas orales en pacientes en tratamiento con dos de los inmunosupresores ya citados en la literatura, como son el FK-506 y el MMF.^{171,172,177,178} La baja prevalencia observada con el Sirolimus, muy elevada en ciertos estudios,^{174,176} puede ser debida a que no existían muchos pacientes tratados con este inmunosupresor, ya que ha sido de introducción reciente en la clínica.

La aparición de aftas en pacientes trasplantados puede estar relacionada con el aumento de la dosis de tratamiento inmunosupresor, la retirada del tratamiento con corticoides en pacientes trasplantados de larga evolución, y problemas tóxicos del fármaco.⁹⁷ En nuestro estudio hemos observado como el tiempo postrasplante era menor en los pacientes trasplantados renales que sufrían aftas. Como ya vimos anteriormente, los pacientes que llevan menos tiempo trasplantados reciben mayores dosis de inmunosupresor, que a su vez puede tener relación con la aparición de aftas orales. Además, también encontramos relación entre las dosis y nivel de CsA y la aparición de úlceras bucales. El paciente que sufría aftas estaba siendo medicado con unas dosis muy elevadas de dicho inmunosupresor, teniendo a su vez unos niveles altos de CsA en sangre, por lo que en este caso la aparición de lesiones aftosas podría haber sido producida por un efecto tóxico del tratamiento inmunosupresor debido a las altas dosis.

Existen casos en la literatura que proponen como posible tratamiento de las aftas orales recurrentes en pacientes trasplantados la disminución de la dosis de inmunosupresor¹⁷⁷ o valorar la retirada y cambio del fármaco inmunosupresor por el médico a cargo del paciente.¹⁷⁴

En los casos que aparezcan aftas orales es fundamental hacer un buen diagnóstico diferencial con otra lesión clínicamente similar, como es la aparición de lesiones ulcerosas por infección por CMV. Para diferenciar un afta oral de esta última lesión habrá que realizar un recuento de anticuerpos Ig M para CMV y si los valores obtenidos son altos es más probable que sea una lesión ulcerosa producida por este tipo de infección vírica.

La **leucoplasia oral** es la lesión cancerizable más frecuente de la cavidad oral. Es una lesión predominantemente blanca que no se desprende al raspado y que no puede caracterizarse como ninguna otra lesión.⁴⁴² Al igual que en el estudio de *King y cols*⁹³ nosotros tampoco hemos encontrado diferencias significativas acerca de la aparición de leucoplasia entre el grupo estudio y el grupo control. La prevalencia de leucoplasia en nuestro estudio fue de un 1,4% en el grupo de pacientes trasplantados renales y un 0,6% en los pacientes control tenían leucoplasia. Sin embargo, la prevalencia en el estudio de *King y cols*⁹³ fue mucho mayor (para el grupo estudio y el grupo control 10,7% vs 5,6%). Esto puede deberse a diferencias en los factores raciales y geográficos.

En nuestro estudio no hemos encontrado relación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo o variable predictora, aunque como ya sabemos la leucoplasia está asociada con factores de riesgo que pueden condicionar su aparición como son los hábitos de tabaco y alcohol y una edad avanzada.^{443,444}

En estos pacientes hay que vigilar periódicamente las lesiones cancerizables de la cavidad oral como la leucoplasia,⁴¹⁷ sobre todo aquellas que sufren displasia, ya que tienen un mayor riesgo de transformarse en lesiones malignas.^{157,160} *Hernández y cols*³⁷⁷ describen el caso de rápida progresión de una leucoplasia de suelo boca a un CCE en un trasplantado hepático y en un estudio realizado por *King y cols*³⁵⁰ en 160 trasplantados renales se observó como un 13% de los pacientes tenían leucoplasia y dos fueron CCE (10%) y el 62% presentaron displasia. Por ello, es importante el control periódico de esta lesión y la realización de biopsia para valorar su posible malignización.

No existen estudios previos que muestren una mayor prevalencia de *xerostomía* en pacientes trasplantados renales. En nuestro trabajo la xerostomía fue significativamente mayor en el grupo estudio y se diagnosticó en 1,4% de los pacientes trasplantados y un 0,2% de los pacientes control. La xerostomía apareció más frecuentemente en mujeres, pacientes de edad avanzada y pacientes que estaban siendo medicados con tratamiento antidepresivo.

Esto no quiere decir necesariamente que los pacientes trasplantados renales tengan un mayor riesgo de sufrir xerostomía, sino que estos pacientes suelen cumplir los requisitos típicos de un paciente con tendencia a padecer xerostomía, ya que como sabemos la xerostomía aparece más frecuente en pacientes polimedicados de edad avanzada.⁴⁴⁵

La prevalencia de *queilitis actínica* en nuestro estudio fue de un 2,6% en los pacientes trasplantados y un 1,4% en los pacientes control. La aparición de esta lesión fue significativamente mayor en los hombres y en pacientes expuestos al sol.

El control de la queilitis actínica es fundamental en el paciente trasplantado de riñón porque esta lesión puede malignizarse y dar lugar a un carcinoma de labio. Además, como ya pudimos observar en la etiología del cáncer de labio, la exposición solar es un factor de riesgo importante en la aparición de cáncer de labio y otros tumores cutáneos en pacientes trasplantados de órgano sólido.^{241,340,341,343, 349, 350,351, 360,369,406}

Un 2,8% de los pacientes trasplantados y un 1,6% de los pacientes control presentaron *fibromas orales*. En la literatura no hay descrita una mayor prevalencia de esta lesión en pacientes trasplantados renales, por lo que nosotros pensamos que puede ser un hallazgo

casual. Además, al realizar el análisis estadístico no se encontró relación de dicha lesión con ningún factor de riesgo o variable predictora.

Tampoco existen estudios en la literatura que valoren la presencia de *liquen plano oral* en pacientes trasplantados de órganos. En nuestro estudio el liquen plano oral apareció en un 0,6% de los trasplantados renales y un 0,8% de los pacientes control.

Hoy en día existen en la literatura múltiples estudios que valoran como el tratamiento inmunosupresor en forma tópica es un tratamiento eficaz y seguro del liquen plano oral.⁴⁴⁶⁻

⁴⁵⁴ Los inmunosupresores usados para el tratamiento del liquen plano son los mismos que se utilizan para evitar el rechazo en pacientes trasplantados de órgano sólido, como el Tacrolimus⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁹, la CsA^{450-453,455,456} y la Azatioprina⁴⁵⁴.

Como hemos observado en el grupo estudio también aparecieron casos de liquen plano oral. De los tres pacientes estudio que sufrían liquen plano uno tomaba como tratamiento inmunosupresor Prednisona, CsA y MMF; otro tomaba Prednisona, CsA y Azatioprina y el último Prednisona, FK-506 y MMF. Debido a la aparición de liquen plano en el grupo estudio, que estaba siendo tratado con inmunosupresores sistémicos, no parece que el tratamiento inmunosupresor sea un tratamiento tan efectivo para el liquen plano oral, existiendo tratamientos con corticoides tópicos igualmente efectivos. No creemos, al igual que *Becker y cols*,⁴⁵⁷ que el tratamiento inmunosupresor sea un tratamiento seguro para el liquen plano oral. Los tratamientos inmunosupresores tienen un efecto secundario muy importante: el aumento de riesgo de sufrir cáncer. El liquen plano es además una lesión que puede malignizarse, por lo que no creemos conveniente aumentar su potencial de transformación maligna usando un tratamiento inmunosupresor. De hecho la FDA (Food and Drug Administration) en marzo de 2005 publicó una reseña advirtiendo a los

profesionales sanitarios y los pacientes del riesgo de sufrir cáncer, sobre todo de piel, al usar tacrolimus tópico basándose en estudios animales y casos clínicos publicados.⁴⁵⁸ También *Becker y cols*⁴⁵⁷, justifican esta afirmación al publicar en 2006 un caso de liquen plano oral de lengua tratado con Tacrolimus que evolucionó a un CCE.

Los resultados estadísticos mostraron una relación entre el liquen plano oral y una edad más avanzada, que es habitual en los pacientes con liquen plano.⁴⁴⁶ También se encontró relación con la dosis de Azatioprina, que fue estadísticamente menor en los pacientes con liquen plano (25 mg vs $78,18 \pm 25,48$ mg), una dosis muy baja puede ser insuficiente para mejorar la lesión de liquen plano existente.

Un paciente de nuestro estudio presentó un **granuloma piógeno** en la encía a nivel del incisivo lateral superior derecho. En la literatura ya había sido descrito otro caso de granuloma piógeno en un trasplantado renal.⁴²³

La etiología del granuloma piógeno es desconocida, aunque se ha relacionado con irritantes locales como la placa, las prótesis y bordes de restauraciones mal pulidos, la mala higiene oral y los cambios hormonales.⁴²³ En pacientes trasplantados se cree también que puede deberse al uso continuado de CsA, ya que en trasplantados de médula ósea se ha observado como la CsA promueve el crecimiento de los tejidos blandos no gingivales debido a la respuesta proliferativa.⁴²⁴ En nuestro caso, la aparición del granuloma piógeno creemos que es debida a la acumulación de cálculo, ya que el paciente no llevaba un buen control de placa. Además, en el momento de la exploración estaba siendo medicado con FK-506 y MMF, estos dos últimos fármacos inmunosupresores, como ya sabemos, no tienen dicha acción proliferativa, por lo que no producen AG.

Un hombre de 63 años, trasplantado desde hacía 115 meses presentó una **lesión exofítica de aspecto tumoral en paladar** de 8 años de evolución, dicha lesión se extendía desde la cara palatina de los incisivos anterosuperiores hasta el pilar anterior de la faringe, sin solución de continuidad con el AG severo que presentaba en el sector anterosuperior. El paciente tomaba como tratamiento inmunosupresor Prednisona (2,5 mg/día), CsA (150 mg/día) y MMF (500 mg/día). Los niveles actuales de CsA eran de 159 ng/mL y los niveles promedio eran de 154 ng/ml, ambos ligeramente elevados. El paciente además tomaba 10 mg de Amlodipino diarios para el control de su hipertensión arterial y era portador de una prótesis removible esquelética superior, mal adaptado, con movilidad debido a la lesión palatina.

En la literatura existen dos casos descritos de hiperplasia palatina en trasplantados renales.^{160,426} Al igual que en nuestro caso la hiperplasia apareció asociada a AG severo y además los dos pacientes estaban siendo medicados con CsA y Nifedipino (BCC de la misma familia que el amlodipino).

Según *Rai y cols*⁴²⁶ dicho agrandamiento puede deberse a la acción proliferativa sumativa de la CsA y los BCC, pero según *Al-Osman y cols*¹⁶⁰ la etiología de dicha lesión puede ser debida a la presencia del VPH tipo 16 que fue detectado mediante PCR en las muestras procedentes de la biopsia que se le realizó al paciente de su caso clínico. Según dicha autora el VPH puede originar la hiperplasia palatina, ya que ha sido asociado a cambios epiteliales exofíticos malignos, de hecho en su caso existía displasia epitelial.

Nosotros pensamos, al igual que *Rai y cols*⁴²⁶, que el AG severo y el agrandamiento palatino puede deberse a la acción proliferativa de la CsA y los BCC (en nuestro caso Amlodipino. Además, en nuestro caso, los niveles de CsA en sangre estaban elevados y al realizar la biopsia de la lesión del paciente no encontramos displasia epitelial alguna.

La aparición de *tumores “de novo”* en pacientes trasplantados renales es una complicación del tratamiento con inmunosupresores.³³⁷⁻³⁴⁰ Como ya pudimos señalar, en los pacientes trasplantados no son frecuentes los tumores observados en el resto de la población (carcinomas de pulmón, mama, próstata y colon). Sólo dos tipos de tumores, que normalmente se presentan en la población general, aumentan de forma considerable en los pacientes trasplantados, los cánceres de piel no melánicos (sobre todo el CCE) y el de cuello uterino. Las neoplasias más frecuentes en los trasplantados renales son las cutáneas (donde en la mayoría de los estudios encuadran al carcinoma de labio) y las ELPT, seguidos del SK, cervix, bronquiales, anogenitales, renales y hepatobiliares.^{93,94,338,342-348}

La incidencia de tumores de “novo” en trasplantados renales varía según las diferentes series entre un 2,3 - 31%.^{337,339,341,342} Entre dichos tumores el cáncer de labio es frecuente, representando el 1,5 - 8% del total de neoplasias.^{338,340,344,362}

En nuestro estudio un 8,4% de los pacientes trasplantados renales habían sufrido neoplasias desde el trasplante. Sin embargo, el número de pacientes control que habían presentado dicha patología fue mucho menor (1,8%). Centrándonos en el cáncer oral, un 1,4% de los pacientes trasplantados renales habían sufrido cáncer oral, sin embargo, ningún paciente control había presentado dicha lesión. Las neoplasias orales representaron el 16,66% del total de tumores “de novo” que aparecieron en el grupo estudio.

De los siete casos de cáncer oral en el grupo de trasplantados renales, seis casos fueron de cáncer de labio (todos los casos en labio inferior) y un caso fue un SK sistémico con afectación de paladar. El cáncer de labio significó el 14,28% del total de tumores de novo en nuestro grupo de trasplantados renales, porcentaje mucho más elevado que el mostrado en otras series, comentadas anteriormente, en los que el cáncer de labio representa el 1,5 - 8%.^{338,340,344,362}

Las principales causas que aumentan la aparición de tumores “de novo” en los pacientes trasplantados son la disminución de la vigilancia por parte del sistema inmune (debido al tratamiento crónico con inmunosupresores) y el efecto mutagénico directo del tratamiento inmunosupresor. También el aumento de tumores se debe a las interacciones entre el sistema inmune deprimido con las infecciones virales y oportunistas, especialmente con los virus oncogénicos (sobre todo aquellos que causan las ELPT y el SK), y la predisposición genética. Otros factores que parecen jugar un papel importante en la aparición de estas neoplasias en pacientes trasplantados son la edad, el régimen inmunosupresor (tipo e intensidad), el tiempo desde el trasplante, el estado pretrasplante (de hecho en los pacientes trasplantados de riñón se sabe que la aparición de los tumores es más frecuente en aquellos pacientes que han recibido hemodiálisis), la exposición solar, el tabaco, alcohol y otros.^{337,366}

Según los diferentes estudios, el riesgo de sufrir cáncer en pacientes trasplantados es tres veces mayor en hombres que en mujeres.^{344,349,350,351} En nuestro trabajo las neoplasias también se presentaron más en hombres que en mujeres. En el grupo de pacientes trasplantados renales se presentaron en un 66,7% de hombres y un 33,3% de mujeres, proporción 2:1 aproximadamente. Sin embargo el cáncer oral se presentó sólo en hombres.

La edad media de aparición de malignidad en pacientes trasplantados es de unos 40 años^{338,339,353} y en la mayoría de los estudios se muestra como los pacientes trasplantados de edad avanzada tienen mayor riesgo de sufrir cáncer^{351,352}. En nuestro trabajo la edad media de los pacientes que presentaron cáncer oral fue de unos 58 años, ligeramente superior a la media de edad del resto del grupo estudio que fue de 54 años.

El riesgo de aparición de tumores “de novo” es mayor en pacientes trasplantados desde hace más tiempo.^{344,353} El tiempo medio postrasplante de aparición de cáncer varía en los

diferentes estudios entre los 5 y los 8,4 años postrasplante.³⁵³⁻³⁵⁶ El SK es el primero en aparecer a los 20-21 meses del trasplante, las ELPT aparecen a los 30-33 meses, otros como los de piel y labio a los 60-70 meses y los de vulva y peritoneo a los 100-110 meses.^{338,339} En nuestro estudio se cumplió aproximadamente dicha cronología, el SK fue de aparición temprana, a los 24 meses postrasplante y las neoplasias de labio fueron más tardías (88, 116, 96, 93 y 63 meses postrasplante) exceptuando un CCE de labio que apareció a los 27 meses postrasplante. La media de tiempo postrasplante de aparición de cáncer labial fue de $80,50 \pm 31,25$ meses, ligeramente superior al resto de los pacientes del grupo estudio $58,90 \pm 55,66$ que no habían sufrido este tipo de neoplasia.

El SK representa un 1,5 – 6% de las neoplasias que aparecen en estos pacientes.^{336,338,339,395} En la mayoría de los casos son de tipo no visceral, apareciendo en un 98% de los casos en piel y el 2% restante en la mucosa bucal y la orofaringe.^{94,338,339,358,396,397} En nuestro caso, el paciente que había sufrido SK postrasplante tuvo afectación de piel (piernas, brazos y zona retroauricular derecha) y de mucosa bucal (paladar y pilar posterior derecho de la faringe).

El SK es más frecuente en pacientes árabes, judíos, negros o de la franja mediterránea,^{338,339,398} y en nuestro caso el paciente era de raza blanca con ojos, piel y cabello de color oscuro. El SK que afecta la piel, la mucosa oral y el tracto gastrointestinal suele tener carácter benigno³⁹⁸ y suelen disminuir o incluso remitir totalmente al reducir las dosis de tratamiento inmunosupresor.^{358,398,399,400} Éste fue el caso de nuestro paciente en el que desaparecieron las lesiones de SK al disminuir las dosis de CsA.

La aparición de tumores de piel y labio (no melánicos) en pacientes trasplantados de órgano sólido es muy frecuente, llegando a representar el 34 – 46% de todas las neoplasias.^{338,339,344,357} En trasplantados renales existen numerosos estudios que muestran

el alto riesgo de padecer cáncer de labio,^{338,339,349,353,358,369,378-381} de hecho la neoplasia oral más frecuente en trasplantados renales es el cáncer de labio inferior cerca del bermellón labial,^{94,341,343,344,350,355,369,360,370,371,372} aunque están descritas otras localizaciones como el borde lateral de lengua, suelo de boca y encía^{157,344,355,356,373-377}. En nuestro trabajo seis de los siete casos (un 85,7%) de neoplasias orales fueron carcinomas de labio, por lo que en nuestro estudio hemos podido comprobar la alta incidencia de este tipo de tumor en pacientes trasplantados renales.

En la población general, al estudiar las neoplasias de piel y labio, la proporción de CBC frente a los CCE es de 3,1 - 5 : 1,^{338,241} sin embargo en trasplantados de órgano sólido se ha podido observar como esa proporción se invierte, siendo la proporción igual o ligeramente mayor para los CCE^{338,339,349,351,352,356,358,359-361}. En nuestro caso de los seis pacientes con cáncer de labio un paciente sufrió un CBC y el resto, cinco pacientes, sufrieron CCE, por lo que la proporción de CBC – CCE de nuestro estudio fue de 1 : 5, siendo pues nuestros resultados similares a los obtenidos en las series analizadas anteriormente.

El cáncer de labio es más frecuente en pacientes de sexo masculino,³⁵⁰ de raza blanca, que viven en países soleados y tienen ocupaciones al aire libre,^{336,341,343,350} consumen alcohol y son fumadores.^{336,382-384}

La exposición solar, como ya vimos, es un factor de riesgo importante en la aparición de cáncer de labio y otros tumores cutáneos en pacientes trasplantados de órgano sólido. La luz ultravioleta es mutagénica y aumenta la inmunosupresión del epitelio dañado.^{241,340,341,343,349,351,360,369,406} De hecho, el cáncer de labio es mucho más frecuente en países con gran exposición solar, como los países de la franja mediterránea, entre los que se encuentra España^{241,337-340,344,350,351,395,406} En nuestro trabajo encontramos una relación

estadísticamente significativa entre sufrir cáncer de labio y la variable exposición solar. Cuatro de los seis pacientes con cáncer de labio estaban expuestos al sol de manera habitual para la realización de sus trabajos diarios y la exposición a la radiación ultravioleta pudo ayudar a la aparición de este tipo de neoplasia.

Como ya comentamos, en nuestra serie la aparición de cáncer de labio significó el 14,28 % del total de tumores “de novo”, cifra más elevada que el porcentaje mostrado en otras series en las que el cáncer de labio representa el 1,5 - 8%.^{338,340,344,362} Puede que la alta incidencia de cáncer de labio encontrada en nuestro estudio sea debida a que España es un país con un mayor número de horas de sol que los países de las series ya analizadas.

El tabaco es un factor de riesgo independiente que se ha relacionado frecuentemente con la aparición de cáncer oral no sólo en pacientes trasplantados de órganos.^{341,349-351,366,367,379,408,413,414} Actualmente, sólo dos de los seis pacientes trasplantados que habían sufrido cáncer de labio eran fumadores, pero en el momento del diagnóstico del cáncer de labio los seis pacientes eran fumadores, por lo que encontramos relación estadísticamente significativa entre la aparición de cáncer de labio y ser fumador, en el momento del diagnóstico del tumor.

También observamos como los pacientes trasplantados que habían sufrido cáncer de labio habían consumido mayor número de cigarrillos que aquellos pacientes que no habían sufrido cáncer labial. El consumo medio de los pacientes que no habían sufrido cáncer de labio fue de $9,73 \pm 14,65$. Sin embargo, en los pacientes que habían sufrido cáncer de labio fue de $23,14 \pm 15,51$ cigarrillos /día. Por tanto, los resultados de nuestro estudio muestran como el hábito de tabaco es un factor de riesgo importante en la aparición de cáncer de labio y, además, como el consumo de un mayor número de cigarrillos diarios aumenta la probabilidad de sufrir esta neoplasia.

El alcohol, también es un factor de riesgo importante en la aparición de neoplasias orales, pudiendo asociarse o no a tabaco.^{349,379,415} En nuestro estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol actual o previo y la aparición de cáncer de labio, ya que en el momento de la aparición del cáncer labial sólo dos pacientes consumían alcohol de manera habitual (un paciente era bebedor de dos cervezas diarias y otro de dos vasos de vino). Esto no quiere decir que no exista relación entre esta variable y la aparición de cáncer oral; de hecho en trasplantados hepáticos sí que se ha visto un riesgo significativamente mayor de cáncer orofaríngeo en pacientes que recibieron el injerto por una cirrosis alcohólica frente a los que recibieron un trasplante hepático por otra causa diferente.³⁶³⁻³⁶⁸

El tratamiento inmunosupresor es un importante factor de riesgo, ya que facilita la aparición de neoplasias.^{337,341,343,360,379,380,393,406} El trasplante renal conlleva un tratamiento permanente con inmunosupresores y este mayor tiempo de tratamiento inmunosupresor es una variable fundamental para justificar la incidencia de cáncer en pacientes trasplantados, ya que existe un riesgo acumulativo.^{241,351,352,356,407} De hecho, como ya observamos, los pacientes que habían sufrido un carcinoma de labio (cronológicamente de aparición más tardía) tenían un tiempo postrasplante mayor que aquellos pacientes que no habían sufrido este tipo de tumor ($80,50 \pm 31,25$ vs $58,90 \pm 55,66$), por lo que el mayor tiempo de exposición al tratamiento inmunosupresor aumenta la probabilidad de sufrir cáncer labial.

La dosis de inmunosupresor es también una variable a considerar, ya que los estudios muestran que dosis menores de inmunosupresor reducen el riesgo de aparición de cáncer.^{349,352,407} El riesgo de padecer CCE, melanoma y SK está relacionado con un mayor grado de inmunosupresión.^{352,380,381} Los pacientes de nuestro estudio que sufrieron cáncer oral estaban siendo medicados en el momento del diagnóstico del tumor con unas dosis de

CsA entre 150 – 200 mg/día y de Prednisona entre 5 -10 mg /día, dosis usadas de manera habitual en la terapia de mantenimiento del trasplante renal. Sin embargo, como ya comentamos al hablar del SK que apareció en un paciente del grupo estudio, la reducción de la dosis CsA de 200 mg/día a 125 mg/día hizo desaparecer totalmente la lesión, por lo que los controles sanguíneos del inmunosupresor son fundamentales para evitar una sobreinmunosupresión del paciente trasplantado, de hecho el paciente que hemos comentado anteriormente en el momento del diagnóstico del SK tenía un nivel de CsA en sangre de 354 ng/ml. También a los pacientes que sufrieron carcinoma de labio se les retiró la terapia con CsA (y se cambió por otro inmunosupresor) o se disminuyó la dosis de CsA.

Existen estudios que ponen de manifiesto la importancia del tipo de inmunosupresor con la aparición de neoplasias.^{349,352,407} Se ha observado como la CsA causa mayor incidencia de ELPT, SK, y cáncer renal que el tratamiento con Azatioprina, pero la Azatioprina causa mayor incidencia de tumores de piel.^{338,352,409} Respecto a la CsA y el Tacrolimus, hay estudios que muestran que no hay diferencias significativas en cuanto a la aparición de neoplasias, y sin embargo existen otros estudios que dicen que el uso de FK-506 y MMF como protocolo de tratamiento disminuye el riesgo de sufrir cáncer en trasplantados de órganos.³⁵² En el estudio de *Spolidorio y cols*,¹⁰¹ los CCE orales sólo aparecieron en el grupo que tomaban CsA frente a otro grupo que tomaba FK-506. En nuestro estudio también hemos podido observar, al igual que en el estudio de *Spolidorio y cols*¹⁰¹, como el tratamiento inmunosupresor con CsA estaba relacionado de forma estadísticamente significativa con la aparición de cáncer oral, de hecho el 100 % de las neoplasias orales aparecieron en pacientes que tomaban CsA.

Aunque hemos obtenido estos resultados, nosotros no creemos que la CsA produzca mayor número de tumores “de novo” orales que otros tratamientos inmunosupresores más

novedosos porque hemos podido comprobar, también, como el tiempo postrasplante de los pacientes que toman CsA es mucho mayor que el tiempo postrasplante de los pacientes que toman FK-506 ($94,81 \pm 57,86$ vs $31,75 \pm 31,16$ meses). La edad de los pacientes que tomaban CsA también era ligeramente mayor que la de los pacientes que tomaban FK-506 ($58,59 \pm 11,95$ vs $50,18 \pm 13,36$ años). También en el estudio de *Spolidorio y cols*¹⁰¹, el tiempo postrasplante era menor en los pacientes que tomaban FK-506 que en el grupo que tomaba CsA (4,1 años vs 5,2 años aproximadamente). En este mismo estudio¹⁰¹ los pacientes del grupo que tomaban FK-506 tenían una edad menor que los que tomaban CsA (33,5 vs 51,4 años) y como ya vimos anteriormente una edad avanzada aumenta el riesgo de aparición de tumores “de novo” en estos pacientes. Para valorar correctamente esta variable, pensamos que sería necesario tener grupos con diferentes protocolos inmunosupresores que presentaran un tiempo postrasplante y edad mucho más homogénea.

El gran avance en la prevención del cáncer en pacientes trasplantados ha venido de la mano del Sirolimus, inmunosupresor que previene la progresión tumoral, ya que evita la angiogénesis al disminuir la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE). Se ha podido observar como reduce el riesgo de cáncer, usado de forma única o asociado con CsA, FK-506 o MMF, frente a otros protocolos de tratamiento inmunosupresor.^{337,352,410,459} De hecho, a un paciente que sufrió carcinoma de labio se le cambió el tratamiento con CsA por Sirolimus y a otros dos pacientes se les disminuyó las dosis de CsA y se les añadió Sirolimus.

Como ya vimos en la introducción, la infección por oncovirus (VPH, VEB, VHS, VHH8) se ha relacionado con la aparición de cáncer oral y otros tipos de tumores.^{157,337,340,341,343,349,357,360,411} En nuestro estudio, sólo hemos podido observar como

el paciente que sufrió SK era positivo al VHH8, que se ha relacionado también con la aparición de SK en otros estudios.^{340,404}

En nuestro estudio no hemos encontrado ningún caso de ELPT a nivel oral, aunque si existen casos de ELPT orales en pacientes trasplantados renales descritos en la literatura.³⁸⁶⁻³⁹² Estas lesiones se caracterizan por su aparición precoz tras el trasplante, su afectación extranodal multisistémica y su respuesta a la suspensión o reducción de la dosis de tratamiento inmunosupresor.³⁸⁵

Existen casos descritos en la literatura de progresión rápida de lesiones precancerosas de la cavidad oral, como es el caso de una leucoplasia que evolucionó a CCE en un trasplantado de hígado.³⁷⁷ También en el estudio de *King y cols* de 1995³⁵⁰ se demuestra como en un grupo de trasplantados renales al realizar biopsia de leucoplasias labiales un 10% de estas lesiones ya eran CCE y un 62% del total de lesiones biopsiadas presentaban displasia. Por lo anteriormente descrito, nosotros creemos conveniente vigilar periódicamente las lesiones orales en los pacientes trasplantados renales para evitar su posible progresión maligna. Además, las lesiones cancerizables, sobre todo aquellas que sufren displasia, tienen un mayor riesgo de transformarse en un carcinoma,^{157,160} por lo que está indicado realizar biopsia de todas aquellas lesiones orales sospechosas que aparezcan en trasplantados renales.^{341,349,374,420}

Se debe aconsejar el uso de protectores solares a todos aquellos trasplantados renales expuestos al sol,^{341,350} ya que hemos visto como la exposición ultravioleta es un factor de riesgo importante en la aparición de cáncer de labio. Existen estudios que muestran como en las mujeres el cáncer de labio es menos frecuente, lo que puede ser debido al uso de los protectores solares y pintalabios.^{94,341} También es importante evitar el consumo de alcohol

y tabaco, que como ya sabemos son dos factores de riesgo importantes en la aparición de cáncer oral.^{341,350}

El número de *lesiones misceláneas* (hiperqueratosis friccional, lengua vellosa, lengua saburral, lengua geográfica, angiomas, hematomas, tinciones por amalgama, lesiones traumáticas, nevus, leucoedemas, decúbitos por prótesis, épulis fisurados, pericoronaritis, varices linguales marcadas, melanoplaquias y palatitis nicotínica) fueron más frecuentes en el grupo de estudio que en el grupo control (21,4% vs 12,77%). Nosotros creemos que este hallazgo fue casual al no relacionarse ninguna de estas lesiones con el tratamiento inmunosupresor que los pacientes trasplantados renales recibían.

6.2. ESTUDIO DE PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN TRASPLANTADOS RENALES QUE TOMAN CSA Y BCC

El AG inducido por la administración de ciertos fármacos, en nuestro caso la CsA y los BCC, es un efecto indeseable muy bien documentado. El AG es un cuadro clínico caracterizado por un aumento del tamaño de la encía, fundamentalmente en su porción libre.¹⁷⁹⁻¹⁹¹

La CsA es, como ya hemos visto, un potente inmunosupresor usado como tratamiento primario o en combinación con otros fármacos inmunosupresores para prevenir el rechazo en trasplantados renales.^{14,192,199} La hipertensión es una enfermedad muy común en los pacientes que necesitan un trasplante de riñón, y a veces puede aparecer después del trasplante debido al tratamiento con CsA.^{192,216} Por lo tanto, muchos pacientes trasplantados renales en tratamiento con CsA requieren tratamiento antihipertensivo con BCC.²⁰⁰

El Nifedipino y el Amlodipino son dihidropiridinas.^{56,192,201} Estos medicamentos tienen una estructura similar y son secuestrados en el fluido crevicular gingival, como la CsA, pero sin embargo estos medicamentos se diferencian en su perfil fisicoquímico. El Amlodipino no es capaz de cruzar las membranas celulares sin un mecanismo de transporte activo debido a su polaridad. Por el contrario, el Nifedipino es lipofílico y es capaz de disolverse fácilmente en la membrana celular y pasar al citoplasma aumentando la interacción celular con los tejidos.^{193,202}

El Nifedipino y el Amlodipino se diferencian también en su perfil farmacocinético. El Amlodipino tiene una vida media larga y un gran volumen de distribución, lo que hace que sus efectos hipotensores se instauren más lentamente y se prolonguen durante más tiempo.

Sin embargo, el Nifedipino tiene una vida media corta y un volumen de distribución pequeño, lo que obliga a administrarlo 3-4 veces al día. Estas diferencias implican que el Nifedipino circule libremente en la sangre más tiempo que el Amlodipino y tienda a producir pronunciados picos de nivel en plasma.^{193,203} Debido al perfil de dichos medicamentos, la combinación de Nifedipino y CsA debería dar lugar a una mayor prevalencia y severidad de AG en pacientes transplantados renales, como nosotros hemos observado en nuestro estudio.

La prevalencia de AG producida por medicamentos varía dependiendo de los diferentes estudios. Los niveles generales de prevalencia de AG asociados a CsA varían entre el 2 y el 81%.^{101,179,205,216-224,243} La prevalencia de AG producida por Nifedipino se encuentra entre el 6,3% y el 85%,^{206,225-228} sin embargo la prevalencia de AG por tratamiento con Amlodipino es mucho menor entre el 1,7 – 3,3%.^{229,227}

En la literatura existen artículos que muestran que los pacientes medicados con ambos medicamentos, CsA y BCC, sufren AG más severo que aquellos pacientes que toman sólo CsA.^{101,181,193,206,220,230,231-235,270} La prevalencia de AG en pacientes que toman CsA y Nifedipino, según los diferentes estudios, varía entre 48% y el 60%.^{193,220,230,232,233,237,238} Sólo existe un estudio que muestre la prevalencia de AG en pacientes trasplantados renales que toman CsA y Amlodipino siendo la prevalencia de dicho estudio del 72%.¹⁹³

La CsA y los BCC tienen diferentes acciones farmacológicas, pero ambos fármacos son capaces de alterar el metabolismo del calcio produciendo cambios en la homeostasis del tejido conectivo gingival. Existe una disminución de síntesis de metaloproteinasas como la colagenasa y de citoquinas estimuladoras de la producción de colagenasa, ya que estas sustancias son altamente calcio dependientes. La medicación, por tanto, puede

producir un aumento en la matriz del tejido conectivo lo que originaría el AG.^{192,197,254,255,264,266}

El AG es mayor en pacientes que toman CsA y BCC debido a que la alteración de la homeostasis del tejido conectivo gingival puede ser aditiva. En nuestro estudio, los tres grupos mostraron una alta prevalencia de AG, en el grupo de CsA – Nifedipino fue de 88,9%, en el grupo de pacientes que tomaban CsA – Amlodipino fue de 59,1% y en el grupo que tomaba sólo CsA fue de 52,1%. Como los trabajos anteriormente descritos, nosotros también hemos encontrado como la asociación de CsA y BCC aumenta la prevalencia de AG.

El hallazgo más importante del presente estudio ha sido que el grupo que recibía CsA y Nifedipino sufría mayor prevalencia y severidad de AG que aquellos pacientes que estaban siendo medicados con CsA – Amlodipino o CsA solamente. Un mayor porcentaje de sujetos en el grupo de CsA – Nifedipino sufrieron AG severo (22,2%) cuando los comparamos con el grupo de CsA – Amlodipino (18,2%) y el grupo de CsA (3,1%). Por el contrario, *James y cols*¹⁹³ encontraron una mayor prevalencia de AG en los pacientes que estaban siendo medicados con CsA – Amlodipino comparado con pacientes que tomaban CsA – Nifedipino.

La patogénesis del AG inducido por medicamentos como la CsA y / o los BCC hoy en día no está clara. Se han implicado numerosos factores en su etiología pero el mecanismo exacto todavía es desconocido. La edad, el sexo, las dosis de CsA y BCC, la acumulación de placa dental, los niveles de CsA y BCC en sangre, la duración de tratamiento con CsA y BCC y diferentes fenotipos genéticos se han asociado con la prevalencia y severidad de AG obteniendo resultados contradictorios.

La edad y el sexo son factores que afectan la prevalencia de AG. Según ciertos estudio los hombres sufren tres veces más AG por medicamentos que las mujeres,^{219,223,227,246} sin embargo otros trabajos no han observado diferencias respecto al sexo.^{222,224} La edad está inversamente relacionada y los estudios muestran como los niños y adolescentes son más susceptibles al AG por medicamentos que los pacientes adultos.^{197,200,217,222,224,247-252}

En el presente estudio el número de hombres y mujeres fue similar en los tres grupos y todos los pacientes fueron mayores de 30 años. Al estudiar la prevalencia y severidad de AG en relación al sexo del paciente no encontramos diferencias significativas, un 61,3% de los hombres y un 51,2% de las mujeres del grupo total del estudio sufrieron AG, por lo que en nuestro caso no hemos encontrado que los hombres sean más susceptibles a sufrir AG que las mujeres.

Ciertas variables farmacocinéticas como la dosis y concentraciones en sangre de CsA y BCC han mostrado ser importantes factores etiológicos en la aparición de AG. Algunos estudios han mostrado como el nivel de AG es dosis dependiente,^{217,265,268} observándose como a mayores dosis y concentración en sangre de CsA y BCC la proliferación celular es mayor, y otros estudios han mostrado también como la reducción de la dosis de CsA da lugar a un descenso del AG³²⁸. Para otros autores, sin embargo, esta relación no es tan clara.^{179,197,269}

En nuestro estudio no hemos encontrado relación entre la prevalencia y el nivel de AG y la dosis de amlodipino, y no pudimos estudiar dicha relación con la dosis de nifedipino, ya que todos los pacientes tomaban la misma dosis. Al analizar la relación entre la dosis de CsA y la prevalencia y nivel de AG pudimos observar como dosis mayores de CsA se relacionaban estadísticamente con una mayor prevalencia y un mayor nivel de AG. También los pacientes con AG tenían un mayor nivel estadísticamente significativo de

CsA en sangre que aquellos pacientes que no sufrían AG. Sin embargo, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos al analizar el nivel de AG y la concentración de CsA en sangre, aunque mayores niveles de AG (moderado y severo) se correspondían con concentraciones en sangre de CsA más altas que las del nivel leve de AG.

El AG suele aparecer de uno a tres meses después de comenzar el tratamiento.^{197,242} El AG aumenta progresivamente durante algunos meses, llegando a estabilizarse después de seis meses a un año.^{179,197,222,224,243} Algunos autores han mostrado relación entre la severidad de AG y la duración de tratamiento con CsA y BCC.^{269,276} Sin embargo, otros autores no han encontrado relación entre estas dos variables.²³⁸ En el presente estudio, uno de los criterios de inclusión fue que los sujetos hubiesen recibido un trasplante renal al menos 12 meses antes y el tiempo desde el comienzo de tratamiento con CsA y BCC en los tres grupos estudiados fue similar. Pudimos observar como los pacientes medicados más tiempo con CsA y BCC tenían una mayor prevalencia de AG que aquellos pacientes que llevaban menos tiempo medicados. Aunque el tiempo de tratamiento aumentaba con los grados de severidad de AG, no fue lo suficientemente marcado para obtener resultados significativos.

Un mayor acumulo de placa dental se ha relacionado con una mayor severidad de AG. Muchos estudios han encontrado relación estadísticamente significativa entre la placa dental y la prevalencia y severidad de AG.^{217,219,222,224,269,272-277} En nuestro estudio no hemos evaluado el papel de la placa dental y la higiene oral. A pesar de ello, no observamos diferencias en el nivel de higiene dental en los diferentes grupos de pacientes.

El presente estudio determina la prevalencia y severidad de AG usando el AG presente en las papilas vestibulares entre caninos superiores e inferiores. A pesar de que existen índices más específicos para evaluar el AG, como el de *Seymour y cols*¹⁹⁴, el índice usado

para realizar este estudio y otros estudios similares consideramos que es un buen índice para realizar estudios comparativos²²².

El tratamiento del AG en los pacientes trasplantados es un tratamiento combinado.^{315,316} El tratamiento del AG incluye la eliminación de factores locales con ayuda de un programa intenso de control de placa, enjuagues de Clorhexidina al 0,12 % y un tratamiento periodontal regular de raspado y alisado radicular.^{317-320,460} Con este tipo de tratamiento el AG disminuye pero no desaparece totalmente.^{217,321} En la literatura existen también trabajos acerca de tratamiento de AG ligero a moderado con un corto periodo de tratamiento con azitromicina³²²⁻³²⁴ o metronidazol,^{285,318,325,326} y algunos autores sugieren que la mejora y posible completa regresión de AG es posible si el AG es tratado de forma temprana con Azitromicina.³²³ Normalmente, la encía labial anterior se afecta frecuentemente, por lo que también se ha realizado de manera habitual tratamiento quirúrgico (gingivectomía) para eliminar dicho AG, pero la recurrencia es frecuente.^{315,321,327}

La supresión (y sustitución) del tratamiento con CsA y BCC es la forma más sencilla de reducir el AG. Existen estudios que sugieren que la disminución de la dosis de CsA³²⁸ y su paulatina conversión a FK-506, junto con un correcto programa de control de placa, es una alternativa efectiva y segura para reducir la severidad de AG en un periodo corto de tiempo.^{236,321,329-332} Otros estudios han demostrado como la conversión de CsA a FK-506 produce una reducción significativa del AG, incluso en casos en los que el paciente toma otros medicamentos que producen AG como el Nifedipino y la Fenitoina.³³⁴ En estos casos, la reducción del AG no es total, el descenso de AG no es tan exagerado, ya que el nifedipino y la fenitoina no fueron eliminados.^{236,329,330,332} Cuando un BCC es sustituido debido a la aparición de AG el médico debe cambiar este medicamento por otro agente

hipertensivo de diferente clase.²¹⁰ A pesar de que todos los tipos de BCC se han implicado en la aparición de AG, algunos autores han sugerido que cuando un tratamiento con Nifedipino induce AG y se cambia a Isradipino (BCC del mismo tipo), el AG disminuye.¹⁸²

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. Los pacientes trasplantados renales tratados con inmunosupresores tienen una mayor prevalencia de lesiones orales que sujetos que no toman inmunosupresores.
2. La prevalencia de candidiasis oral en los pacientes trasplantados renales fue mayor que en los pacientes no trasplantados. Los factores de riesgo asociados a la mayor prevalencia de candidiasis oral fueron los siguientes: ser portador de prótesis removible, tener edad avanzada, una mayor dosis y concentración en sangre de Micofenolato Mofetil y ser fumador.
3. Las formas severas de candidiasis oral, de infección orofaríngea por virus del herpes simple e infección oral por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales son más frecuentes en el periodo postrasplante temprano.
4. Los pacientes trasplantados renales tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de labio inferior. Este tipo de tumores son más frecuentes en pacientes trasplantados de sexo masculino, expuestos al sol y fumadores.
5. El tratamiento con Ciclosporina A y bloqueantes de los canales de calcio produce mayor prevalencia y severidad de agrandamiento gingival que el tratamiento sólo con Ciclosporina A. A su vez, el tratamiento con Ciclosporina

A y Nifedipino da lugar a mayor prevalencia y severidad de agrandamiento gingival que el tratamiento con Ciclosporina A y Amlodipino.

6. La mayor prevalencia de agrandamiento gingival se relaciona con mayores dosis y concentraciones en sangre de Ciclosporina A y un mayor tiempo de medicación. A su vez, las mayores dosis de Ciclosporina A se relacionan con mayores niveles de agrandamiento gingival.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. González M, García JM. Trasplante Renal. 1ª Edición. Madrid: Grupo Aula Médica SA, 2000.
2. Küss RP, Bourget P. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. La gran aventura del siglo. 1ª Edición. Luçon: Sandoz Pharma SA, 1992.
3. Andreu J, Torregrosa JV. La era de los Trasplantes. Med Clin 1993;100:32-34.
4. Merrill JP. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. JAMA 1956; 160:277-82.
5. Borel JF, Feurer C, Gubler H. Biological effects of ciclosporin A: A new antilymphocytic agent. Actions 1976;6:468-75.
6. Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMasterP, Dunn DC et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978;2:1323-7.
7. Disponible en: <<http://www.ont.es>>
8. Matesanz R, Miranda B. El modelo organizativo español en coordinación y trasplantes. 1ª Edición. Madrid: Editorial Grupo Aula Médica, 1995.
9. Miranda B, Cañón J. Aspectos legales de la donación y trasplante de órganos. Donante Vivo. 1ª Edición. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica S.L, 2003.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo: De la donación al trasplante. Aspectos legales, médicos y logísticos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
11. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante año. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007. Disponible en: <<http://www.msc.es>>
12. Valentín M, Miranda B, De la Rosa G, Martín-Escobar E, Garrido G, Matesanz R. Donación y trasplante renal en España durante 2004. Nefrología 2005; 25:350-61.

13. Amenábar JJ, García López F, Robles NR et al. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y registros autonómicos, Año 2000. *Nefrología* 2002;22:310-7.
14. Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayus JC. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal. 3ª Edición. Madrid: Editorial Harcourt Brace, 2002.
15. Kasiske B, Ramos E, Gaston R, et al. The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1-34.
16. Arias M, Campistol JM, Morales JM. Manual de trasplante renal. 1ª Edición. Madrid: Editorial Grupo 2 Comunicación Médica, SL, 2005.
17. Regueiro JR, López Larrea C. Inmunología: biología y patología del sistema inmune. 3ª Edición. Madrid: Editorial médica Panamericana, 2002.
18. Little JW. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. 5ª Edición. Madrid: Harcourt Brace, 1998.
19. Rodés J, Guardia J. Medicina Interna. 1ª edición. Barcelona: Editorial Masson, 1998.
20. Fauci S. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª Edición. Madrid: Editorial Mc. Graw Hill, 1998.
21. Alvarez J, del Barrio R, Arias J, Ruiz F, Iglesias J, de Elias, et al. Non-heart-beating donors from the streets: an increasing donor pool source. *Transplantation* 2000;70:314-7.
22. Roitt IM, Delves PJ. Encyclopedia of immunology. 3rd edition. San Diego: Editorial Academic Press, 1992.

23. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shomchik MJ. *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. 2ª edición. Barcelona: Editorial Masson, 2003.
24. Paul WE. *Fundamental Immunology*. 4ª Edición. New York: Raven Press, 1998.
25. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996;272:50-3.
26. Ezekowitz RAB, Hoffmann JA. Innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1996;8:1-2.
27. Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998;338:1813-21.
28. Picker LJ, Butcher EC. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Annu Rev Immunol* 1992;10:561-91.
29. Pietra BA. Transplantation immunology 2003: simplified approach. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1233-59.
30. Benichou G, Takizawa PA, Olson CA, McMillan M, Sercarz EE. Donor major histocompatibility complex (MHC) peptides are presented by recipient MHC molecules during graft rejection. *J Exp Med* 1992;175:305-8.
31. Gould DS, Auchincloss H, Jr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. *Immunol Today* 1999;20:77-82.
32. Sherman LA, Chattopadhyay S. The molecular basis of allorecognition. *Annu Rev Immunol* 1993;11:385-402.
33. Simpson E, Roopenian D. Minor histocompatibility antigens. *Curr Opin Immunol* 1997;9:655-61.

34. Underhill DM, Bassetti M, Rudensky A, Aderem A. Dynamic interactions of macrophages with T cells during antigen presentation. *J Exp Med* 1999;190:1909-14.
35. Lanzavecchia A. Receptor-mediated antigen uptake and its effect on antigen presentation to class II-restricted T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1990;8:773-93.
36. Sayegh MH, Watschinger B, Carpenter CB. Mechanisms of T cell recognition of alloantigen. The role of peptides. *Transplantation* 1994;57:1295-302.
37. Woodle ES, Kulkarni S. Programmed cell death. *Transplantation* 1998;66:681-91.
38. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Tercera Edición. Philadelphia: Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
39. van Seventer GA, Shimizu Y, Shaw S. Roles of multiple accessory molecules in T-cell activation. *Curr Opin Immunol* 1991;3:294-303.
40. van Oers NS. T cell receptor-mediated signs and signals governing T cell development. *Semin Immunol* 1999;11:227-37.
41. Peterson EJ, Clements JL, Fang N, Koretzky GA. Adaptor proteins in lymphocyte antigen-receptor signaling. *Curr Opin Immunol* 1998;10:337-44.
42. Crabtree GR. Calcium, calcineurin, and the control of transcription. *J Biol Chem* 2001;276:2313-6.
43. Wesselborg S, Fruman DA, Sagoo JK, Bierer BE, Burakoff SJ. Identification of a physical interaction between calcineurin and nuclear factor of activated T cells (NFATp). *J Biol Chem* 1996;271:1274-7.

44. Yoshida H, Nishina H, Takimoto H, Marengere LE, Wakeham AC, Bouchard D, et al. The transcription factor NF-ATc1 regulates lymphocyte proliferation and Th2 cytokine production. *Immunity* 1998;8:115-24.
45. Bierer BE, Hollander G, Fruman D, Burakoff SJ. Cyclosporin A and FK506: molecular mechanisms of immunosuppression and probes for transplantation biology. *Curr Opin Immunol* 1993;5:763-73.
46. Ihle JN. Cytokine receptor signalling. *Nature* 1995;377:591-4.
47. Jain J, Loh C, Rao A. Transcriptional regulation of the IL-2 gene. *Curr Opin Immunol* 1995;7:333-42.
48. Minami Y, Kono T, Miyazaki T, Taniguchi T. The IL-2 receptor complex: its structure, function and target genes. *Annu Rev Immunol* 1993;11:245-68.
49. Griffiths GM. The cell biology of CTL killing. *Curr Opin Immunol* 1995;7:343-8.
50. Blanco A, López J, Beiro R, Gándara JM, Chimenos E. La candidosis oral. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Odontoestomatol Prac Clin* 1999; 2:67-79.
51. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents: efficacy, side effects, and utilization. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1283-300.
52. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs* 2003;63:1535-48.
53. Kahan BD. Cyclosporine: the agent and its actions. *Transplant Proc* 1985;17(4 Suppl 1):5-18.
54. First MR, Fitzsimmons WE. New drugs to improve transplant outcomes. *Transplantation* 2004;77(9 Suppl):S88-92.

55. Kahan BD. The limitations of calcineurin and mTOR inhibitors: new directions for immunosuppressive strategies. *Transplant Proc* 2002;34:130-3.
56. Flórez J. *Farmacología humana*. 3ª Edición. Barcelona: Editorial Masson, 1998.
57. Hricik D, Almawi W, Strom T. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:979-89.
58. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001;72:245-50.
59. Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995;50:924-41.
60. Scott LJ, McKeage K, Kean SJ, Plosker GL. Tacrolimus: A Further Update of its Use in the Management of Organ Transplantation. *Drugs* 2003;63:1247-97.
61. Montagnino G, Krämer B, Arias M. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in kidney transplantation: twelve-month follow-up. European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. *Transplant Proc* 2002;34:1635-7.
62. García I. Efficacy and safety of dual versus triple tacrolimus-based therapy in kidney transplantation: two-year follow-up. *Transplant Proc* 2002;34:1638-9.
63. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19;(4):CD003961.

64. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;8;331:810.
65. Allison AC, Eugui EM, Sollinger HW. Mycophenolato mofetil (RS-61443): mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:129-39.
66. Kahan BD, Koch SM. Current immunosuppressant regimens: considerations for critical care. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:242-50.
67. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis* 2001;38 (6 Suppl.6): S25-35.
68. Naylor GD, Fredericks MR. Consideraciones farmacológicas en la atención odontológica de pacientes con trastornos renales. *Dent Clin NA* 1996;40:665-83.
69. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis* 2006;12:176-80.
70. Silverstein KE, Adams MC, Fonseca RJ. Evaluation and management of the renal failure and dialysis patient. *Oral Maxillofac Surg Clin NA* 1998;10: 417-27.
71. Ross Kerr A. Update on renal disease for the dental practitioner. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:9-16.
72. Werner CW, Saad TF. Prophylactic antibiotic therapy prior to dental treatment for patients with end-stage renal disease. *Spec Care Dent* 1999;19:106-11.
73. Yamalik L, Delilbasi L, Gülay H, Caglayan F, Haberal T, Caglayan G. The histological investigation of gingiva from patients with chronic renal failure,

- renal transplants and periodontitis: Light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1991;62:737-44.
74. Khocht A. Periodontitis associated with chronic renal failure: a case report. *J Periodonto* 1996;67:1206-9.
75. Gavalda C, Bagán JV, Scully C, Silvestre FJ, Milián MA, Jiménez Y. Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis* 1999;5: 299-302.
76. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc* 1996;127: 211-9.
77. Somacarrera ML, López A, Hernández G, Lucas-Tomás M. Repercusión sobre el periodonto de la hemodiálisis. *Av Periodon* 1996;8:135-8.
78. Hall RK, Phakey P, Palamara J, McCredie DA. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:583-92.
79. Antonelli JR, Hottel TL. Oral manifestations of renal osteodystrophy : case report and review of the literature. *Spec Care Dentist* 2003;23:28-34.
80. Klassen JT, Krasko BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc* 2002; 68:34-8.
81. Damm DD, Neville BW, McKenna S, Jones A, Freedman P, Anderson W et al. Macrognathia of renal osteodystrophy in dialysis patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:489-95.
82. De la Tranchade I, Bonarek H, Marteau JM, Boileau MJ, Nancy J. Amelogenesis imperfecta and nephroclacinosi : a new case of this rare syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 2002;27:171-6.

83. Nunn JH, Sharp J, Lambert HJ, Plant ND, Coulthard MG. Oral health in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000;14: 997-1001.
84. Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Yildiz A, Ark E. Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2004;62:380-3.
85. Kaya M, Cermik TF, Ustun F, Sen S, Berkarda S. Salivary function in patients with chronic renal failure in hemodialysis. *Ann Nucl Med* 2002;16:117-20.
86. Abraham-Inpijn L, Schuurs AHB. Lack of evidence for link between intradental lesions and chronic renal failure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:734-7.
87. Chomicz L, Piekarczyk J, Fiedor P, Starosciak BJ, Szubinska D, Wojtowicz A. Screening evaluation of oral cavity microorganisms in dialyzed and kidney allograft recipients under chronic immunosuppression. *Transplant Proc* 2002;34:675-6.
88. Piekarczyk J, Fiedor P, Chomicz L, Szubinska D, Starosciak B, Piekarczyk B, Zawadzki P, Zebrowska J, Dudzinski T. Oral cavity as a potential source of infections in recipients with diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2003;35:2207-8.
89. Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and Oral Health promotion : a survey of disease prevention behaviors. *JADA* 2000;131:1333-41.
90. Knecht MC, Syrjälä A-MC, Knuuttila MLE. Attributions to dental and diabetes health outcomes. *J Clin Periodontol* 2000;27:205-11.
91. Parisi E, Glick M. Immunesuppression and considerations for dental care. *Dent Clin N Am* 2003;47:709-731.

92. Buendía E. Concepto de inmunodeficiencia. Tipos de inmunodeficiencia: trasplantados, tratamientos antineoplásicos y Sida. *Archiv Odontoest* 1998;14:487-91.
93. King GN, Healy C., Glover M.T, Kwan JTC, Williams DH, Leigh IM, Thornhill MH. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hiperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:718-26.
94. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ trasplant patients. *J Oral Pathol Med* 1997;26:297-304.
95. Meyer U, Keinheinz J, Handschel J, Kruse B, Weingart D, Joos U. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 1999;29:153-8.
96. Tyldesley WR, Rotter E, Sells RA. Oral lesions in renal transplant patients. *J Oral Pathol* 1979;8:53-9.
97. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005;18:643-50.
98. King GN, Thornhill MH. Dental attendance patterns in renal transplant recipients. *Oral Dis* 1996;2:145-7.
99. Tyrzyk S, Sadlak-Nowicka J, Kedzia A, Bochniak M, Szumska-Tyrzyk B, Rutkowsky P. Clinical and mycological examinations of oral mucosa in cyclosporine A treated patients after renal transplantation. *Przegl Lek* 2004;61:467-72.

100. de la Rosa E, Mondragón A, Irigoyen ME, Bustamante MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:196-204.
101. Spolidorio LC, Spolidorio DMP, Massucato EMS, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis* 2006; 12:309-14.
102. Aguado JM. Infecciones en pacientes trasplantados. 1ª Edición. Madrid: Editorial Elsevier, 2004.
103. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:86-124.
104. Gupta KL, Ghosh AK, Kochmar R, Jha V, Chakrabarti A, Sakhuja V. Esophageal candidiasis after renal transplantation: comparative study on different immunosuppressive protocols. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1062-65.
105. Kurnatowska I, Chrzanowski W, Kacprzyk F, Zamojska S, Kurnatowska A. Prevalence of multifocal fungal infections in patients undergoing permanent immunosuppression after renal transplantation. *Wied Parazytol* 2002;48:419-24.
106. Motta AC, Galo R, Lourenco AG et al. Unusual orofacial manifestations of histoplasmosis in renal transplanted patient. *Mycopathologia* 2006;161:161-5.
107. Poirier C, Chimenos E, Ferrer M, López J, Caballero R. Importancia de los factores predisponentes en la candidiasis bucal. *Medicina Oral* 1997;2:21-9.
108. Golecka M, Oldakowska-Jedynak U, Mierzwinska-Nastalska E, Adamczyk-Sosinska E. Candida-associated denture stomatitis in patients after immunosuppression therapy. *Transplant Proc* 2006;38:155-6.

109. Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestations of oral yeasts infections. *Acta Odontol Scand* 1990;48:57-9.
110. Muzyka BC. Oral fungal infections. *Dent Clin North Am* 2005;49:49-65.
111. Romano C, Ghilardi A, Carcagni MR, De Aloe GB. A case of oral erosive candidosis in a kidney transplant patient. *Mycoses* 2004;47:524-6.
112. Chimenos E, Puy D, López J. Fármacos antifúngicos utilizados en el tratamiento de las micosis. *Medicina Oral* 1998;3:78-90.
113. Gombert ME, duBouchet L, Aulicino TM, Butt KM. A comparative trial of clotrimazole troces and oral nystatin suspension in recipients of renal transplants. Use in prophylaxis of oropharyngeal candidiasis. *JAMA* 1987;258:2553-5.
114. Epstein J, Gorsky M, Caldwell J. Fluconazole mouthrinses for oral candidiasis in postirradiation, transplant, and other patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:671-5.
115. Blomgren J, Berggren U, Jontell M. Fluconazole versus nystatin in the treatment of oral candidosis. *Acta Odontol Scand* 1998;56:202-5.
116. Güleç, AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu E, Haberal M. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:187-92.
117. Al-Mohaya A, Darwazeh A, Al-khudair W. Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: The relationship to Miswak use. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:455-60.
118. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. 3ª Edición. Madrid: Editorial Harcourt, 2000.

119. Siegel MA. Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections. *JADA* 2002;133:1245-49.
120. Smak Gregoor PJ, Van Gelder T, van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Vossen AC, Ijzermans JN, Weimar W. Unusual presentation of herpes virus infections in renal transplant recipients exposed to high mycophenolic acid plasma concentrations. *Transpl Infect Dis* 2003;5:79-83.
121. Sciubba JJ. Recurrent herpes labialis: current treatment perspectives. *Compend Contin Educ Dent* 2002;23:9-12.
122. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 2002;186 Suppl 1:S71-7.
123. Seçkin D, Oguz Güleç t, Demirag A, Bilgin N. Renal transplantation and skin diseases. *Transplant Proc* 1998;30:802-4.
124. Greenber MS, Friedman H, Cohen SG, Oh SH, Laster L, Starr S. A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients. *J Infect Dis* 1987;156:280-7.
125. Scanlon-Kohlroser CA, Fan PY, Primack W, Stoff JS. Primary Varicella After Transplantation. *Am J Kid Dis* 2002;39:1310-12.
126. Fehr T, Bossart W, Wahl C, Binswanger U. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients : four cases and a review of the literature. *Transplantation* 2002;73:608-11.
127. Lo CY, Cheng IKP. Varicella-Zoster infection in cyclosporine A-treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 1996;28:1511-2.

128. Parnham AP, Flexman JP, Saker BM, Thatcher GN. Primary varicella in adult renal transplant recipients: a report of three cases plus a review of the literature. *Clin Transplant* 1995;9:115-8.
129. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, Smith TF, Wilson JA, Harmsen WS, Ilstrup D, Paya CV. *J Infect Dis* 2001;183:179-84.
130. Ljungman P. B-Herpesvirus challenges in the transplant recipient. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S99-109.
131. Epstein JB, Sherlock CH, Wolber RA. Oral manifestations of cytomegalovirus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:443-51.
132. Schubert MM, Epstein JB, Lloyd ME, Cooney. Oral infections due to Cytomegalovirus in immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 1993;22:268-73.
133. Shrestha BM, Parton D, Gray A, Shephard D, Griffith D, Westmoreland D et al. Cytomegalovirus involving gastrointestinal tract in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;10:170-5.
134. Dauden E, Fernández-Buezo G, Fraga J, Cardeñoso L, García-Díez A. Mucocutaneous presence of cytomegalovirus associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 2001;137:443-8.
135. Ammatuna P, Campisi G, Giovannelli L, Giambelluca D, Alaimo C, Mancuso S, Margiotta V. Presence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human papillomavirus in normal oral mucosa of HIV-infected and renal transplant patients. *Oral Dis* 2001;7:34-40.

136. Nowzari H, Jorgensen MG, Aswad S, Khan N, Osorio E, Safarian A, Shidban H, Munroe S. Human cytomegalovirus-associated periodontitis in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003;35:2949-52.
137. Simmons RL, Weil R, Tallent MB, et al. Do mild infections trigger the rejection of renal allografts. *Transplant Proc* 1970;2:419-23.
138. Rubin RH, Tolkoff-Rubin EN, Oliver D, Rota TH, Hamilton J, Betts RF et al. Multicenter seroepidemiologic study of the impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. *Transplantation* 1985;40:243-9.
139. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2 year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparin tacrolimus versus cyclosporine: A report of the FK506 kidney transplant study group. *Transplantation* 1998;66:1736-40.
140. Griffiths PD. Prophylaxis against CMV infection in transplant patients. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1997;39:299-301.
141. Pescovitz. Formulary considerations for drugs used to prevent cytomegalovirus disease. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:S17-21.
142. Isada CM, Yen-Lieberman B, Lurain NS et al. Clinical characteristics of 13 solid organ transplant recipients with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis* 2002;4:189-94.
143. Carpentier L, Tapiero B, Alvarez F, Viau C, Alfieri C. Epstein-Barr virus (EBV) early-antigen serologic testing in conjunction with peripheral blood EBV DNA load as a marker for risk of posttransplantation lymphoproliferative disease. *J Infect Dis* 2003;188:1853-64.

144. Huston BM, Maia DM. Absence of latent Epstein-Barr virus in cutaneous squamoproliferative lesions after solid organ transplantation. *Mod Pathol* 1997;10:1188-93.
145. Papadaki HA, Stefanaki K, Kanavaros P, Katonis P, Papastathi H, Valatas W, Stylianoy K, Eliopoulos GD. Epstein-Barr virus-associated high-grade anaplastic plasmocytoma in a renal transplant patient. *Leuk Lymphoma* 2000;36:411-5.
146. Itin P, Rufli T, Huser B, Rudlinger R. Oral hairy leukoplakia in patients with kidney transplantation. *Hautarzt* 1991;42:487-91.
147. Epstein JB, Priddy RW, Sherlock CH. Hairy leukoplakia-like lesions in immunosuppressed patients following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988;46:462-4.
148. Schmidt-Westhausen A, Gelderblom HR, Hetzer R, Reichart PA. Demonstration of Epstein-Barr virus in scrape material of lateral border of tongue in heart transplant patients by negative staining electron microscopy. *J Oral Pathol Med* 1991;20:215-7.
149. Kanitakis J, Euvrard S, Lefrancois N, Hermier C, Thivolet J. Oral hairy leukoplakia in a HIV-negative renal graft recipient. *Br J Dermatol* 1991;124:483-6.
150. Schmidt-Westhausen A, Gelderblom HR, Neuhaus P, Reichart PA. Epstein-Barr virus in lingual epithelium of liver transplant patients. *J Oral Pathol Med* 1993;22:274-6.
151. Felix DH, Jalal H, Cubie HA, Southam JC, Wray D, Maitland NJ. Detection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus type 16 DNA in hairy

- leukoplakia by in situ hybridisation and the polymerase chain reaction. *J Oral Pathol Med* 1993;22:277-81.
152. Epstein JB, Sherlock, Wolver RA. Hairy leukoplakia after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:690-5.
153. Ammatuna P, Capote F, Giambelluca D, Pizzo I, D'Alia G, Margiotta V. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) DNA and antigens in oral mucosa of renal transplant patients without clinical evidence of oral hairy leukoplakia (OHL). *J Oral Pathol Med* 1998;27:420-7.
154. Ogutcen-Toller M. Detection of Epstein-Barr virus early replicative phase using monoclonal antibody BZ-1 in oral hairy leukoplakia and other hyperkeratotic oral mucosal lesions: a retrospective study. *J Nihon Univ Sch Dent* 1996;38:37-48.
155. Nicholls J, Kremmer E, Meseda CA et al. Comparative analysis of the expression of the Epstein-Barr virus (EBV) anti-apoptotic gene BHRF1 in nasopharyngeal carcinoma and EBV-related lymphoid diseases. *J Med Virol* 2001;65:105-13.
156. Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, Peterson V, Sirverman S, De Souza Y. Oral "hairy" leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpesgroup virus. *Lancet* 1984;2:831.
157. Zhang L, Epstein JB, Poh CF, Berean K, Lam WL, Zhang X, Rosin MP. Comparison of HPV infection, p53 mutation and allelic losses in post-transplant and non-posttransplant oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2002;31:134-41.

158. Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, Cerio R, Storey A. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestation of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21 Suppl 1:S49-57.
159. Rose B, Wilkins D, Li W, Tran N, Thompson C, Cossart Y, McGeechan K, O'Brien C, Eris J. Human papillomavirus in the oral cavity of patients with and without renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:570-3.
160. Al-Osman A, Perry JB, Birek C. Extensive Papillomatosis of the Palate Exhibiting Epithelial Dysplasia and HPV 16 Gene Expression in a Renal Transplant Recipient. *J Can Dent Assoc* 2006;72:331-4.
161. Bustos DA, Grenón MS, Benitez M, de Boccardo G, Pavan JV, Gendelman H. Human Papillomavirus Infection in Cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal allograft Recipients. *J Periodontol* 2001;72:741-4.
162. Arslan H, Ergin F, Oner-Eyuboglu F, Akcay S, Karakayali H, Haberal M. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003;35:2680-1.
163. Dridi A, Kaaroud H, Boubaker K et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Tranplant Proc* 2003;35:2682-3.
164. Reggiani M, Pauluzzi P. Hairy leucoplakia in liver transplant patient. *Acta Derm Venereol* 1990;70:87-8.
165. Green TL, Greenspan JS, Greenspan D, De Souza YG. Oral lesions mimicking hairy leukoplakia. A diagnostic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:422-6.
166. Boulitrop-Morvan C, Dalac S, Collet E, et al. Pseudo-leucoplasie orale chevelue che une greffée rénale VIH négative. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991;118:858-60.

167. Braz-Silva PH, Ortega KL, Rezende NP, Nunes FD, Magalhaes MH. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) in the oral mucosa of renal transplant patients. *Diagn Cytopathol* 2006;34:24-8.
168. Birek C, Patterson B, Maximiw WC, Minden MD. EBV and HSV infections in a patient who had undergone bone marrow transplantation: oral manifestations and diagnosis by in situ nucleic acid hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:612-7.
169. Greenspan JS, Greenspan D. Oral Hairy leukoplaquia: diagnosis and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:396-403.
170. Reichart PA, Langford A, Gelderblom GR, Pohle HD, Becker J, Wolf H. Oral hairy leukoplakia: observations in 95 cases with review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1989;18:410-5.
171. Apostolou T, Tsagalis G, Koutroubas G, Hadjiconstantinou V, Drakopoulos S. Mycophenolate mofetil and oral ulcerations. *Transplantation* 2004;77:1911-2.
172. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Ulcers of the mouth in a renal transplant recipient: the role of mycophenolate mofetil. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:241.
173. Sundberg AK, Rohr MS, Hartmann EL, Adams PL, Stratta RJ. Conversion to sirolimus-based maintenance immunosuppression using daclizumab bridge therapy in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2004;18 Suppl 12:61-6.
174. van Gelder T, ter Meulen CG, Hene R, Weimar W, Hoitsma A. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2003;75:788-91.

175. Garrigue V, Canet S, Dereure O, Panabieres O, Augias D, Chong G, Mourad G. Oral ulcerations in a renal transplant recipient: a mycophenolate mofetil-induced complication? *Transplantation* 2001;72:968-9.
176. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, Ruiz P, Manten E, Safdar K, O'Brien C, Tzakis AG. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation* 2004;78:264-8.
177. Hernández G, Jiménez C, Arriba L, Moreno E, Lucas M. Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 2001;92:526-31.
178. Macario-Barrel A, Tanasescu S, Courville PH, Redonnet M, Cordel N, Lauret PH, Joly P. Buccal ulcerations in a patient treated with tacrolimus. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:327-9.
179. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996;23:165-75.
180. Barak S, Engelberg IS, Hiss J. Gingival hiperplasia caused by nifedipine. Histopathologic findings. *J Periodontol* 1987;58:639-42.
181. Morisaki I, Fukui N, Fujimori Y, Murakami J, Daikoku H, Amano A. Effects of combined oral treatments with Cyclospirine A and Nifedipine or Diltiazem on Drug-induced gingival overgrowth in Rats. *J Periodontol* 2000;71:438-443.
182. Westbrook P, Bednarczyk EM, Carlson M, Sheehan H, Bissada NF. Regression of nifedipine-induced gingival hyperplasia following switch to a same class calcium channel blocker, isradipine. *J Periodontol* 1997;68:645-650.

183. Scully C, Bagán JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-39.
184. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Neves KA, Gonzaga HF, Almeida OP. Morphological evaluation of combined effects of cyclosporin and nifedipine on gingival overgrowth in rats. *J Periodontal Res* 2002;37:192-5.
185. Yamada H, Nishimura F, Naruishi K, Chou HH, Takashiba S, Albright GM, et al. Phenytoin and cyclosporin A suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2000;71:955-60.
186. Ciancio SG. Medications as risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 1996;67(10 Suppl):1055-9.
187. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. *J Periodontol* 1996;67:463-71.
188. Ellis JS, Seymour RA, Monkman SC, Idle JR. Gingival sequestration of nifedipine in nifedipine-induced gingival overgrowth. *Lancet* 1992;339:1382-3.
189. McClain DL, Bader JD, Daniel SJ, Sams DH. Gingival effects of prescription medications among adult dental patients. *Spec Care Dentist* 1991;11:15-8.
190. Dahllof G, Axio E, Modeer T. Regression of phenytoin-induced gingival overgrowth after withdrawal of medication. *Swed Dent J* 1991;15:139-43.
191. Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol* 1985;56:211-5.
192. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. *Periodontology* 2000 1999;21:176-96.

193. James JA, Marley JJ, Jamal S et al. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000;27:109-15.
194. Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN (1985). The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol* 1985;12:413-9.
195. Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. *J Am Dent Assoc* 1987; 114:56-60.
196. Dongari A, McDonnell HT, Langlais RP. Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:543-48.
197. Information paper. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol* 2004;75:1424-31.
198. Calne RY, White DJG, Thiru S. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323-27.
199. Vieira M, Martins W, Grisi M, Novaes AB, Souza S, Salvador SL. Clinical and microbiological analysis of periodontally diseased sites after renal transplant. *Spec Care Dentistry* 2002;22:115-20.
200. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol* 1999;70:63-7.
201. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long action and short action calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997;349:594-598.

202. Hosie J, Bremner AD, Fell PJ, James GV, Saul PA, Taylor SH. Side effects of dihydropyridine therapy: comparison of amlodipine and nifedipine retard. *J Cardio Pharmacol* 1993; 22:(suppl A) S9-S12.
203. Van Zweiten PA. Amlodipine: and overview of its pharmacological and pharmacokinetic properties. *Clin Cardiol* 1994;17:1113-6.
204. Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporine A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10:237-46.
205. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues (Review). *J Clin Periodontol* 1992;19:1-11.
206. Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br Den J* 1991;170:376-9.
207. Nishikawa S, Tada H, Namasaki A. Nifedipine induced gingival hyperplasia: A clinical and in vitro study. *J Periodontol* 1991;62:30-5.
208. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg* 1984;57:620-2.
209. Heijl L, Sundin Y. Nitrendipine-induced gingival overgrowth in dogs. *J Periodontol* 1988;60:104-12.
210. Morisaki I, Dol S, Ueda K, Amano A, Hayashi M, Mihara J. Amlodipine-induced gingival overgrowth: periodontal responses to stopping and restarting the drug. *Spec Care Dentistry* 2001;21:60-2.
211. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994;21:281-3.

212. Miranda J, Brunet L, Roset P, Berini L, Farré M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival overgrowth in patients treated with diltiazem or verapamil. *J Clin Periodontol* 2005;32:294-8.
213. Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM, Monkman SC, Idle JR. Gingival sequestration of amlodipine and amlodipine-induced gingival overgrowth (letter). *Lancet* 1993; 341:1102-3.
214. Smith RG. Gingival enlargement in a patient medicated with amlodipine (letter). *Br Dent J* 1993; 175:279.
215. Juncadella Garcia E, Fandos Olona JM, Alba Granados J, Descarrega Queralt R. Gingival hyperplasia induced by amlodipine (letter). *Med Clin* 1994;103:358-9.
216. Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporine A. *Br Dent J* 1984;157:305-9.
217. Somacarrera ML, Hernández G, Moskow BS. A cross sectional study of cyclosporine induced gingival overgrowth in liver and heart transplant patients. *Rec Advances in Periodontol* 1991;2:417-20.
218. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporine on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1987;14:610-3.
219. Spratt H, Boomers, Kiwin CR, Marley JJ, James JA, Maxwell P, Middleton D, Luiden GJ. Cyclosporin associated gingival overgrowth in renal transplant recipients. *Oral Dis* 1999;5:27-31.

220. Khoori AH, Einollahi B, Ansari G, Moozeh MB. The effect of cyclosporine with and without nifedipine on gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Can Dent Assoc* 2003; 69:236-41.
221. Pan WL, Chan CP, Huang CC, Lai MK. Cyclosporin-induced gingival overgrowth. *Transplant Proc* 1992;24:1393-4.
222. Somacarrera ML, Hernández G, Acero J, Moskow BS. Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporin therapy. *J Periodontol* 1994;65:666-70.
223. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, Idle JR. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation. *J Periodontol* 1995;66:742-6.
224. Somacarrera, Hernández G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-Induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994;65:671-5.
225. Barclay S, Tomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992;19:311-4.
226. Fattore L, Stablein M, Bredfelt G et al. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dent* 1991;11:107-9.
227. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induce by calcium channel blockers: A community-based study. *J Periodontol* 1999;70:63-7.
228. Nery E, Edson R, Lee K, et al. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1995;66:572-8.

229. Jorgensen MG. Prevalence of Amlodipine-related gingival Hyperplasia. *J Periodontol* 1997;68:676-8.
230. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez-Morales M, Lucena MA, Ramirez C, Revelles F, Moreno E, Navarro N, Caballero T, Masseroli N, García del Moral R. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporine A. *J Clin Periodontol* 1995;22:591-7.
231. Bökenkamp A, Bohnhorst B, Beier C, Albers N, Offner G. Nifedipine aggravates cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *Pediatr Nephrol* 1994;8:181-5.
232. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporine-and nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Clin Periodontol* 1993;20:37-40.
233. Margiotta V, Pizzo I, Pizzo G, Barbaro A. Cyclosporin- and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens. *J Oral Pathol Med* 1996;25:128-34.
234. Linden GJ, Haworth SE, Maxwell AP et al. *J Periodontol* 2001;72:808-14.
235. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L et al. Amlodipine and nifedipine used with cyclosporin A induce different effects on gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2006;(Supp 7)33:80.
236. Hernández G, Arriba L, Lucas M, de Andrés A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol* 2000;71:1630-6.

237. Slavin J, Taylor J. Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia. *Lancet* 1987;26:739.
238. King GN, Fullinfaw R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DM, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 1993;20:286-93.
239. Friskopp J, Klintmalm G. Gingival enlargement: a comparisson between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent J* 1986;10:85-92.
240. Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol* 1996;23:367-71.
241. Ferrándiz MD, Fuente MJ, Ribera M et al. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:590-6.
242. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994;21:281-3.
243. Daley TD, Wysochi GP, May C. Clinical and pharmacological correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:417-21.
244. Mariani G, Calashini C, Carinei F, Bergamini L, Calashini F, Stabellini G. Ultrastructural and histochemical features of the ground substance in ciclosporine A- induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 1996;67:21-7.
245. Bullon P, Pugnaroni A, Gallardo I, Machuca G, Hevia A, Battino M. Ultrastructure of the gingival in cardiac patients treated with or without calcium channel blockers. *J Clin Periodontol* 2003;30:682-90.

246. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, Wilkinson R, Ilde JR. Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the role of HLA phenotype. *J Clin Periodontol* 1996; 23:628-34.
247. Wilson RF, Morel A, Smith D. Et al. Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. *J Clin Periodontol* 1998;25:457-64.
248. Daley TD, Wysocki GP. Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J Periodontol* 1984;55:708-12.
249. Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporine-induced gingival overgrowth in pediatric transplant patients. *Pediatr Dent* 1994; 16:36-40.
250. Fage P, Ranchin B, Cochat P. Four-year follow-up of oral health surveillance in renal transplant children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:851-5.
251. Menni S, Beretta D, Piccinno R, Ghio L. Cutaneous and oral lesions in 32 children after renal transplantation. *Pediatr Dermatol* 1991;8:194-8.
252. Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol* 2005;76:3-10.
253. Sooriyamoorthy M, Gower DB, Eley BM. Androgen metabolism in gingival hyperplasia induced by nifedipine and cyclosporin. *J Periodontal Res* 1990;25:25-30.
254. Zebrowski EJ, Pylpas SP, Odlum O, Johnson RB. Comparative metabolism of H³-glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporine. *J Periodontol* 1994;65:565-7.

255. Schincaglia GP, Fornit F, Cavallini R, Piva R, Calura G, Del Sennol. Cyclosporine A increases type I procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts in vitro. *J Oral Pathol Med* 1992;21:181-5.
256. Hassell TM, Romberg E, Sobhani S, Lesko L, Douglas R. Lymphocyte-mediated effects of cyclosporine on human fibroblasts. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl 3):993-1002.
257. Hassell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2:103-37.
258. Parkar MH, Hussain F, Wickramaratna A, Olsen I. The immunosuppressant and hyperplasia-inducing drug cyclosporin A regulates the cell cycle and cyclin B1 gene expression in gingival fibroblasts in vitro. *Cell Tissue Res* 2004;317:221-5.
259. Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:165-75.
260. Williamson MS, Miller EK, Plemons J, Rees T, Iacopino AM. Cyclosporine A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: possible mechanism for gingival overgrowth. *J Periodontol* 1994;65:895-903.
261. Gagliano N, Moscheni C, Dellavia C, Stabellini G, Ferrario VF, Gioia M. Immunosuppression and gingival overgrowth: gene and protein expression profiles of collagen turnover in FK506-treated human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 2005;32:167-73.
262. Vilcek J, Palombella VJ, Henriksen-DeStefano D, Swenson C, Feinman R, Hirai M, et al. Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors. *J Exp Med* 1986;163:632-43.

263. Bartold PM, Haynes DR. Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 1991;26:339-45.
264. Coley C, Janvis K, Hassel T. Effect of ciclosporine A on human gingival fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1986; 65: 353.
265. Fu E, Nieh S, Chang HL, Wang SL. Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. *J Periodontol* 1995;66:594-8.
266. Tüter G, Serdar MA, Yalim M, Gürhan I, Balos K. Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol* 2002;73:1273-8.
267. Nurmenniemi PK, Pernu HE, Knuuttila ML. Mast cell subpopulations in gingival overgrowth induced by immunosuppressive and nifedipine medication. *J Periodontol* 2004;75:933-8.
268. Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol* 1994;65:744-9.
269. McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1987;64:293-7.
270. Ellis JS, Seymour RA, Monkman S, Idle JR. Disposition of nifedipine in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug-induced gingival overgrowth. *J Periodonto Res* 1993; 28:373-8.
271. Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: A clinical-epidemiological evaluation of 121 Italian renal transplant recipients. *J Periodontol* 2005;76:1259-64.

272. Yamalik J, Delilbasi L, Gülay H, Caglayan F, Haberal T, Caglayan G. The histological investigation of gingiva from patients with chronic renal failure, renal transplants, and periodontitis: Light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1991;62:737-44.
273. Seymour R, Smith D. The effect of a plaque control programme on the incidence of and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991;18:107-10.
274. Pernu HE, Pernu LM, Huttunen KRH, et al. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992;63:548-553.
275. Fu E, Nieh S, Wikesjö UME. The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 1997;68:92-8.
276. Montebugnoli L, Bernardi F, Magelli C. Cyclosporin-A induced gingival overgrowth in heart transplant patients. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 1996; 23:868-72.
277. O'Valle F y cols. Immunohistochemical study of 30 cases of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 1994;65:724-30.
278. Afonso M, de Oliveira Bello V, Shibli JA, Sposto MR. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Periodontol* 2003;74:51-6.
279. Mariani G, Calashini C, Carinei F, Harzola R, Calura G. Ultrastructural features of ciclosporine A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1993;64: 1092-7.

280. Stabellini G, Calastrini C, Mariani G et al. Extracellular glycosaminoglycan changes in healthy and overgrown gingival fibroblasts after cyclosporine A and cytokine treatments. *J Oral Pathol Med* 2004;33:346-53.
281. Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ulan RA, Stiller CR. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporine A therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:274-8.
282. Pernu HE, Knuutila MLE, Huttenen KRH, Tiilikainen ASK. Drug-induced gingival overgrowth a class II major histocompatibility antigens. *Transplantation* 1994;57:1811-3.
283. Cebeci I, Kantarci A, Firatli E, Aygün S, Tanyeri H, Aydın AG, Carin M, Güç Ü, Tuncer Ö. Evaluation of the frequency of HLA determinants in patients with gingival overgrowth induced by cyclosporine-A. *J Clin Periodontol* 1996;23:737-42.
284. Gnoatto N, Lotufo RF, Toffoletto O, Marquezini MV. Gene expression of extracellular matrix proteoglycans in human cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2003;74:1747-53.
285. Wright HJ, Chapple ILC, Cooper P, Matthews. Platelet-derived growth factor (PDGF) isoform and PDGF receptor expression in drug-induced gingival overgrowth and hereditary gingival fibrosis. *Oral Dis* 2006;12:315-23.
286. Buduneli N, Sagol O, Atilla G, Duman S, Holmstrup. Immunohistochemical analysis of epidermal growth factor receptor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *Acta Odontol Scand* 2001;59:367-71.

287. Chin YT, Chen YT, Tu HP, Shen EC, Chiang CY, Gau CH, Niek S, Fu E. Upregulation of the expression of epidermal growth factor and its receptor in gingival upon cyclosporine A treatment. *J Periodontol* 2006;77:647-56.
288. Buduneli N, Kütükçüler N, Aksu G, Atilla G. Evaluation of transforming growth factor- β 1 level in crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol* 2001;72:526-31.
289. Chae HJ, Ha MS, Yun DH, Pae HO, Chung HT, Chae SW, Jung YK, Ki, HR. Mechanism of cyclosporine-induced overgrowth in gingival. *J Dent Res* 2006;85:515-9.
290. Wright HJ, Chapple IL, Blair F, Matthews JB. Crevicular fluid levels of TGF β 1 in drug-induced gingival overgrowth. *Arch Oral Biol* 2004;49:421-5.
291. Chen YT, Tu HP, Chn YT, Shen EC, Chiang CY, Gau CH, Fu E. Upregulation of Transforming Growth Factor- β 1 and Vascular Endothelial Growth Factor Gene and Protein Expression in Cyclosporin-Induced Overgrown Edentulous Gingiva in Rats. *J Periodontol* 2005;76:2267-75.
292. Cetinkaya BO, Acikgoz G, Ayas B, Aliyev E, Sakallioglu EE. Increased Expression of vascular endothelial growth factor in cyclosporine A-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 2006;77:54-60.
293. Radwan-Oczko M, Boratynska M, Zietek M, Zoledziwska M, Jonkisz A. The relationship of Transforming Growth factor- β 1 Gene Polymorphism, its plasma level, and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving different immunosuppressive regimens. *J Periodontol* 2006;77:865-73.

294. Nares S, Ng MC, Dill RE, Park B, Cutler CW, Iacopino AM. Cyclosporine A upregulates platelet-derived growth factor B chain in hyperplastic human gingiva. *J Periodontol* 1996;67:271-8.
295. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, Nares S, Stoeve K, Fojt J, et al. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1997;68:73-83.
296. Plemons JM, Dill RE, Rees TD, Dyer BJ, Ng MC, Iacopino AM. PDGF-B producing cells and PDGF-B gene expression in normal gingival and cyclosporine A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 1996;67:264-70.
297. Yoshimura N, Kahan BD, Oka T. The in vivo effect of cyclosporine on interleukin-6 gene expression in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1991;23:958-60.
298. Gunter KC, Irving SG, Zipfel PF, Siebenlist U, Kelly K. Cyclosporin A-mediated inhibition of mitogen-induced gene transcription is specific for the mitogenic stimulus and cell type. *J Immunol* 1989;142:3286-91.
299. Lipsky PE, Davis LS, Cush JJ, Oppenheimer-Marks N. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1989;11:123-62.
300. Ryffel B. Pharmacology of cyclosporine. VI. Cellular activation: regulation of intracellular events by cyclosporine. *Pharmacol Rev* 1990;41:407-22.

301. Buduneli E, Genel F, Atilla G, Kütükçüler. Evaluation of p53, bcl-2, and interleukin-15 levels in gingival crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol* 2003;74:506-11.
302. Buduneli E, Genel F, Atilla G, Kutukculer N. Evaluation of p53, bcl-2, and interleukin-15 levels in gingival crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol* 2003;74:506-11.
303. Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 2001;72:461-9.
304. Bulut S, Alaaddinoglu EE, Bilezikçi B, Demirhan B, Moray G. Immunohistochemical analysis of lymphocyte subpopulations in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2002;73:892-9.
305. Tu HP, Chen YT, Shieh YS, Chin YT, Huang RY, Yang SF, Gau CH, Fu E. *J Periodontol* 2006;77:832-9.
306. Inglés E. Agrandamiento gingival inducido por fármacos en el paciente trasplantado. Presentación de un nuevo índice. *Periodoncia* 1998;8:19-32.
307. Inglés E. Manejo del paciente trasplantado con agrandamiento gingival inducido por fármacos. *Periodoncia* 1998;8:11-8.
308. Inglés E, Rossmann JA, Caffesse RG. New clinical index for drug-induced gingival overgrowth. *Quintessence Int* 1999;30:467-73.
309. Ellis JS, Seymour RA, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Photographic scoring of gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2001;28:81-5.
310. Aas E. Hyperplasia gingivae diphenylhydantoinea. *Acta Odontol Scand* 1963; 21:1-132.

311. Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;34:898-906.
312. Ellis JS, Seymour RA, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Photographic scoring of gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2001;28:81-5.
313. Harris TH, Ewart JR. Complications following the use of sodium diphenylhydantoinate (Dilantin) therapy. *J Okl Med Assoc* 1942;35:365-370.
314. King GN, Fullinlaw R, Higgins TJ, Walker RG, Francis DMA, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporine-A and calcium antagonist. *J Clin Periodontol* 1993;20:286-93.
315. Rossmann JA, Ingles E, Brown RS. Multimodal treatment of drug-induced gingival hyperplasia in a kidney transplant patient. *Compendium* 1994;15:1266-74.
316. Darbar UR, Hopper C, Speight PM, Newman HN. Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy. *J Clin Periodontol* 1996; 23:941-4.
317. Pernu HE, Pernu LMH, Knuuttila MLE. Effect of periodontal treatment on gingival overgrowth among cyclosporine A treated renal transplant recipients. *J Periodontol* 1993;64:1098-100.
318. Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O, Carin M, Firatli E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1999;70:587-93.
319. Somacarrera ML, Lucas M, Scully C, Barrios C. Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. *Br Dent J* 1997;183:89-94.

- 320. Dahllöf G, Modeer T. The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1986;13:845-9.
- 321. Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2006;33:434-9.
- 322. Nash MM, Zaltzman JS. Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1611-5.
- 323. Gomez E, Sanchez-Nuñez M, Sanchez JE, et al. Treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2694-7.
- 324. Strachan D, Burton I, Pearson GJ. Is oral azithromycin effective for the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in cardiac transplant recipients? . *J Clin Pharm Ther* 2003;28:329-38.
- 325. Mesa FL, Osuna A, Aneiros J et al. Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *J Periodont Res* 2003;38:141-6.
- 326. Wirnsberger GH, Pfragner R, Mauric A, Zach R, Bogiatzis A, Holzer H. Effect of antibiotic treatment hyperplasia among renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:2117-9.
- 327. Bosco AF, Bonfante S, Luize DS, Bosco JMD, Garcia VG. Periodontal plastic surgery associated with treatmet for the removal of gingival overgrowth. *J Periodontol* 2006;77:922-8.

328. Piatelli A, Petrelli I, Fanci P. Regression following reduction of the daily drug dosage in cyclosporine A-induced gingival overgrowth in bone marrow transplant recipients. *Acta Stomatol Belg* 1993;90:171-6.
329. James JA, Jamal S, Hull PS, Macfarlane TV, Campbell BA, Johnson RWG, Short CG. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 2001;28:848-52.
330. Hernández G, Arriba L, Frías MC, de la Macorra JC, de Vicente JC, Jiménez C, de Andrés A, Moreno E. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. *J Periodontol* 2003;74:1816-23.
331. Hernández G, Arriba L, Jiménez C, Somacarrera ML, López AF, Moreno E. Effect on gingival overgrowth of replacing cyclosporine-A by FK-506. *J Dent Res* 1998;77:1253.
332. James JA, Boomer S, Maxwell AP, et al. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporine A to tacrolimus. *J Clin Periodontol* 2000;27:144-8.
333. Yagmurdur, Sevmis S, Emiroglu R, Moray G, Bilgin N, Haberal M. Tacrolimus conversion in kidney transplant recipients: analysis of 107 patients. *Transplant Proc* 2003;36:144-7.
334. Bader G, Lejeune S, Messner M. Reduction of cyclosporine-induced gingival overgrowth following a change to tacrolimus. A case history involving a liver transplant patient. *J Periodontol* 1998;69:729-32.

335. Prabhu A, Mehta DS. A morphologic comparison of gingival changes influenced by cyclosporine and tacrolimus in rats: An experimental study. *J Periodontol* 2006;77:265-70.
336. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
337. Amado A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:71-85.
338. Penn I. The Changing Pattern of Posttransplant Malignancies. *Transplantation Proc* 1991;23:1101-3.
339. Penn I. Malignancy. *Surg Clin North Am* 1994;74:1247-57.
340. Penn I. Posttransplant Malignancies. *Transplantation Proc* 1999;31:1260-2.
341. de Visscher JGAM, Bouwes JN, vander Waal I. Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal-transplant recipients. Report of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:120-3.
342. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:431-45.
343. Thomas DW, Seddon SV, Shepherd JP. Systemic immunosuppression and oral malignancy: a report of a case and review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:391-3.
344. Gaya SBM, Rees AJ, Lechler RI, Williams G, Mason PD. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation* 1995;59:1705-9.
345. Penn I. Depressed immunity and the development of cancer. *Cancer Detect Prev* 1994;18:241-52.

346. Sheil AG. Development of malignancy following renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplant Proc* 1992;24:1275-9.
347. Flattery MP. Incidence and treatment of cancer in transplant recipients. *J Transpl Coord* 1998;8:105-10.
348. Van Gorp J, Doornewaard H, Verdonch L, Klópping C, Vos PF, van den Twell JG. Posttransplant T-Cell Lymphoma. Report of three cases and a review of the literature. *Cancer* 1994;73:3064-72.
349. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143:513-519.
350. King GN, Healy C, Glover M.T, Kwan J, Williams DM, Leigh IM, Worthington HV, Thornhill MH. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal transplant recipients. *New England J Med* 1995; 332:1052-7.
351. Harden PN, Fryer A, Reece S, Smith AG, Ramsay HM. Annual incidence and predicted risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Transplantation Proc* 2001;33:1302-4.
352. Myron Kauffman H, Cherikh W, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant International* 2006;19:607-20.
353. Suzuki S, Tanaka K, Ohsaka Y, Nakai I, Yasumura T, Ohmori Y, Oka T. Development of de novo malignancies following renal transplantation: a single-center study. *Transplant Proc* 1994;26:938-40.
354. Harris JP, Penn I. Immunosuppression and the development of malignancies of the upper airway and related structures. *Laryngoscope* 1981;91:520-28.

355. Junquera-Gutiérrez LM, Vicente-Rodríguez JC, Olay-García S, López-Arranz Monje E. Carcinoma escamoso oral en pacientes trasplantados. Estado actual de la cuestión. *RCOE* 2002;7:647-52.
356. Preciado DA, Matas A, Adams GL. Squamous cell carcinoma of the head and neck in solid organ transplant recipients. *Head & Neck* 2002;24:319-25.
357. Catena F, Nardo G, Liviano d'Arcangelo, Stefoni S, Arpesella A, Faenza A, Cavallari A. De novo malignancies after organ transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1858-9.
358. Zavos G, Bokos J, Papaconstantinou J, Boletis J, Gazouli M, Pappas P, Kostakis A. Study of "de novo" malignancies among Greek renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003;35:1399-403.
359. Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer* 1995;75:147-53.
360. van Zuuren EJ, de Visscher JGAM, Bouwes Bavink JN. Carcinoma of the lip in kidney transplant recipients *J Am Acad Dermatol* 1998;38:497-9.
361. Langer RM, Jaray J, Toth A, Hidvegi M, Vegso G, Perner F. De novo tumors after kidney transplantation: the Budapest experience. *Transplant Proc* 2003;35:1396-8.
362. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, Ekbom A, Adami HO, Granath F. Cancer risk following organ transplantation; a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221-7.
363. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Métreau JM, Fagniez PL, Dhumeaux D, Cherqui D. Increased incidence of oropharyngeal

- squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transplantation 1999;67: 418-421.
364. Jiménez C, Rodríguez D, Marqués E et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2002;297-8.
365. Jiménez E, Marqués E, Loinaz C et al. Upper aerodigestive tract and lung tumors after liver transplantation. Transplant Proc 2003;35:1900-1.
366. Hernández G, Jiménez C, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56:87-99.
367. Scheifele C, Reichart PA, Hippler-Benscheidt, Neuhaus P, Neuhaus R. Incidence of oral, pharyngeal, and laryngeal squamous cell carcinomas among 1515 patients after liver transplantation. Oral Oncol 2005;41:670-6.
368. Jimenez C, Rivera B, Marqués E, Hernández G, Manrique A, Gómez R, Meneu JC, Abradelo M, López-Pintor RM, Ortega P, Moreno E. Incidente of oropharyngeal tumors alter orthotopic liver transplantation. Oral Oncol 2005; 1:167.
369. Regev E, Zeltser R, Lustmann J. Lip carcinoma in renal allograft recipient with long-term immunosuppressive therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:412-4.
370. Shafqat A, Viehman GE, Myers S. Cutaneous squamous cell carcinoma with zosteriform metastasis in a transplant recipient. J Am Acad Dermatol 1997;37:1008-9.
371. López-Pintor RM, Hernández G, de Andrés A, Morales JM, Rivera B, Arriba L. Oral cancer in Kidney transplant recipients. A cross-sectional and retrospective study. Oral Oncol 2005;1:167.

372. Mullen DL, Silverberg SG, Penn I, Hammond WS. Squamous cell carcinoma of the skin and lip in renal homograft recipients. *Cancer* 1976;37:729-34.
373. Varga E, Tyldesley WR. Carcinoma arising in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Br Dent J* 1991;171:26-7.
374. Meng S, Jiamei L. Management of tongue cancer in the patient who is systemically immunosuppressed: A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:689-93.
375. Lee YW, Gisser SD. Squamous cell carcinoma of the tongue in a nine year renal transplant survivor: a case report with a discussion of the risk of development of epithelial carcinomas in renal transplant survivors. *Cancer* 1978;41:1-6.
376. Bilinska-Pietraszek E, Namyslowski G, Mrowka-Kata K, Scierski W, Aniol-Borkowska M. A Case of tongue neoplasm in a 15-year old patient treated with immunosuppressants for renal insufficiency. *Otolaryngol Pol* 2001;55:95-7.
377. Hernández G, Arriba L, Jiménez C, Bagán JV, Rivera B, Lucas M, Moreno E. Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Oral Oncol* 2003;39:87-90.
378. Bouwes JN, Gissman L, Claas F, Van Der Wonde FJ, PersijnGG, Schegget JT. Relation between skin Cancer, Humoral responses to human papillomaviruses, and HLA class II molecules in renal transplant recipients. *J Immunol* 1993;151:1579-86.
379. Warnakulasuriya K, Johnson NW. Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosal lesions and to

- counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. *Oral Dis* 1999;5:10-4.
380. Jensen P, Hansen S, Moller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
381. Jensen P, Hansen S, Moller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:307
382. Disponible en: <<http://www.aecc.es>>.
383. Douglass CW, Gammon MD. Reassessing the epidemiology of lip cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:631-42.
384. Perea-Milla E, Minarro-Del Moral RM, Martínez-García C et al. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer* 2003;88:1702-7.
385. Honda H, Barloon TJ, Franken EA, Garneau RA, Smith JL. Clinical and radiologic features of malignant neoplasms in organ transplant recipients: cyclosporine-treated vs untreated patients. *Am J Roentgenol* 1990;154:271-4.
386. Oda D, Persson GR, Haigh WG, Sabath DE, Penn I, Aziz S. Oral presentation of posttransplantation lymphoproliferative disorders. An unusual manifestation. *Transplantation* 1996;15:435-40.
387. Keogh PV, Fisher V, Flint SR. Resolution of oral non-Hodgkin's lymphoma by reduction of immunosuppressive therapy in a renal allograft recipient: A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:697-701.

388. Yoon JH, Yook JI, Kim HJ, Cha IH, Yang WI, Kim J. Solitary plasmocytoma of the mandible in a renal transplant recipient. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:664-6.
389. Oda D, Persson GR, Haigh WG, Sabath DE, Penn I, Aziz S. Oral presentation of postrasplantation lymphoproliferative disorders. An unusual manifestation. *Trasplantation* 1996;61:435-40.
390. Rolland SL, Seymour RA, Wilkins BS, Parry G, Thomason JM. Post-transplant Lymphoproliferative disorders presenting as gingival overgrowth in patients immunosuppressed with ciclosporin. *J Clin Periodontol* 2004;31:581-5.
391. Unholzer A, Starz H, Hirschsteiner O, Balda BR. Gingival Burkitt lymphoma in a hepatitis C-positive renal transplant patient. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:46-51.
392. Verma S, Nuovo GJ, Porcu P, Baiocchi RA, Crowson AN, Magro CM. Epstein-Barr virus and human herpesvirus 8-associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma in the setting of renal transplantation. *J Cutan Pathol* 2005;32:35-9.
393. Dotti G, Fiocchi R, Motta T et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation. *Transplantation* 2002;74:1095-102.
394. His ED, Singleton TP, Swinnen L, Dunphy CH, Alkan S. Mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas occurring in post-transplantation patients. *Am J Surg Pathol* 2000;24:100-6.
395. Kim MS, Kim SI, Kim YS, Oh CK, Park K. De novo cancer in transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28:1651-2.

396. Yee A, Kam P, Fai K, Macmound F, Neng K. Coexistence of kaposi's sarcoma and tuberculosis in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1998;66:115-8.
397. Moray G, Basaran O, Yagmurdu MC, Emiroglu R, Bilgin N, Haberal M. Immunosuppressive Therapy and kaposi's sarcoma after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:168-70.
398. Qunibi WY, Barri Y, Alfurayh O, Almeshari K, Khan B, Taher S, Sheth K. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: a report on 26 cases from a single institution. *Transplant Proc* 1993;25:1402-5.
399. Margolius L, Stein M, Spencer D, Bezwoda WR. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. Experience at Johannesburg Hospital, 1996-1989. *S Afr Med J* 1994;84:16-7.
400. Cramer A, Hadtmann S, Schulte W, Meyle J, Geibler F, Prebler H. Sarcoma de Kaposi e hiperplasias gingivales tras trasplante renal y terapia mediante ciclosporina A. *Quintessence* 1996;47:493-510.
401. Qunibi WY, Akhtar M, Ginn E, Smith P. Kaposi's sarcoma in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 1988;11:349-52.
402. Jindal JR, Campbell BH, Ward TO, Almagro US. Kaposi's sarcoma of the oral cavity in a non-AIDS patient: case report and review of the literature. *Head Neck* 1995;17:64-8.
403. Bowie SA, Bach D. Oral Kaposi's sarcoma in a non-AIDS patient. *Gen Dent* 1999;47:413-5.
404. Darling M, Thompson I, Meer M. Oral Kaposi's sarcoma in a renal transplant patient: Case report and literature review. *J Can Dent Assoc* 2004; 70:617-20.

405. Boratynska M, Watorek E, Falkiewicz K, Banasik M. Increased plasma TGF-beta 1 level in patient with salivary gland carcinoma after renal transplantation. *Ann Transplant* 2005;10:16-9.
406. Wu JJ, Orengo IF. Squamous cell carcinoma in solid-organ transplantation. *Dermatol Online J* 2002;8:4.
407. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996;28:876-8.
408. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1859-64.
409. Craig FE, Gulley ML, Banks PM. Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders. *Am J Cancer patients* 1993;99:265-76.
410. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581-9.
411. Phelan JA. Viruses and neoplastic growth. *Dent Clin N Am* 2003;47:533-43.
412. Hyckel P, Schleier P, Meerbach A, Berndt A, Kosmehl H, Wutzler P. The therapy of virus-associated epithelial tumors of the face and the lips in organ transplant recipients. *Med Microbiol Immunol* 2003;192:171-6.
413. De Hertog SAE, Wensveen CAH, Bastiaens MT et al. Relation Between Smoking and Skin Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-8.
414. Yavuz A, Tuncer M, Gürkan A, Demirbas A, Süleymanlar G, Ersoy F, Yakupoglu G. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36:108-10.

415. Hindle I, Downer MC, Moles DR, Speight PM. Is alcohol responsible for more intra-oral cancer?. *Oral Oncol* 2000;36:328-33.
416. Leung KW, Pedlar J, High AS. Decreasing p53 overexpression in sequential, recurrent, oral squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:225-9.
417. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waall I. Malignant transformation of oral leukoplakia : a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from the Netherlands. *Oral Oncol* 1998;34:270-5.
418. Abdelsayed RA, Allen CM et al. Oral precancerous and malignant lesions associated with graft-versus-host disease: Report of 2 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:75-80.
419. Otsubo H, Yokoe H, et al. Gingival squamous cell carcinoma in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:171-4.
420. Maraki D, Hengge UR, Becker J, Boecking A. Very early cytological and DNA-cytometric diagnosis of in situ carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 2006;35:58-60.
421. Penn I. The occurrence of malignant tumors in immunosuppressed states. *Prog Allergy* 1986;37:259-300.
422. Otley CC, Coldiron BM, Stsko T, Goldman GD. Decreased Skin Cancer After Cessation of Therapy With Transplant-Associated Immunosuppressants. *Arch Dermatol* 2001; 137: 459-63.

423. Al-Zayer M, da Fonseca M, Ship JA. Pyogenic granuloma in a renal transplant patient: case report. *Spec Care Dentist* 2001;21:187-90.
424. Lee L, Miller PA, Maxymiw WG. Intraoral pyogenic granuloma after Allogenic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:607-10.
425. De Biase A, Ottolenghi L, Polimeni A, Benvenuto A, Lubrano R, Magliocca FM. Bilateral mandibular cysts associated with cyclosporine use: a case report. *Pediatr Nephrol* 2001;16:993-5.
426. Rai R, Saraswat A, Kaur I, Kumar B. Exuberant gingival and palatal hyperplasia in a renal transplant patient. *Int J Dermatol* 2001;40:540-1.
427. Oshrain HI, Telsey B, Mandel LD. A longitudinal study of periodontal disease in patients with reduced immunocapacity. *J Periodontol* 1983;54:151-4.
428. Saraiva L, Lotufo RFM, Pustiglioni An, Silva HT, Imbronito AV. Evaluation of subgingival bacterial plaque changes and effects on periodontal tissues in patients with renal transplants under immunosuppressive therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:457-62.
429. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Rivera B, De Vicente JC, De Andrés A, Díaz M. Oral lesions in Kidney transplant recipients. *Oral Dis* 2006; 12:29.
430. López-Pintor Muñoz RM. Estudio Transversal de Lesiones Orales en Pacientes Trasplantados de Riñón (Diploma de Estudios Avanzados). España: Universidad Complutense de Madrid; 2004.

431. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Alonso B, Rivera B, Acosta M, Delgado E, de Andrés A. Increased oral cancer risk after renal transplantation. *Oral Oncol* 2007; 2:112.
432. Kramer IR, Lucas RB, PindborgJJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
433. Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Rev* 1976;27:1-103.
434. Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.. *J Am Dent Assoc.* 2004;135:1279-86.
435. Meurman JH, Pajukoski H, Snellman S, Zeiler S, Sulkava R. Oral infections in home-living elderly patients admitted to an acute geriatric ward. *J Den Res* 1997;76:1271-6.
436. Meurman JH, Hamalainen P. Oral health and morbidity implications of oral infections on the elderly. *Gerodontology* 2006;23:3-16.
437. Charfeddine K, Zaghden S, Kharrat M, Kamoun K, Jarraya F, Hachicha J. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2005;37:2823-5.
438. Soysa NS, Ellepola AN. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. *Oral Dis* 2005;11:268-73.
439. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2381-6.

440. Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola AN. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabet Med* 2006;23:455-9.
441. Cobo F, Garcia C, Talavera P, Bravo J, Cabrera C, Concha A. Human papillomavirus associated with papillary squamous cell carcinoma of the oropharynx in a renal transplant recipient. *Infection* 2006;34:176-80.
442. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncology* 2002;38:521-6.
443. Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2003;39:619-25.
444. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncology* 2004;40:158-63.
445. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:28-46.
446. Lozada-Nur FI, Sroussi HY. Tacrolimus powder in Orabase 0.1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:744-9.
447. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol* 2006;86:227-9.
448. Shichinohe R, Shibaki A, Nishie W, Tateishi Y, Shimizu H. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:66-8.

449. Hodgson TA, Sahni N, Kaliakatsou F, Buchanan JA, Porter SR. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *Eur J Dermatol* 2003;13:466-70.
450. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K, Chaimusik M, Suresh S, Machin D, Bee WH, Seldrup J. A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:47-55.
451. Jungell P, Malmstrom M. Cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:60-2.
452. Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:161-7.
453. Sieg P, Von Domarus H, Von Zitzewitz V, Iven H, Farber L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *Br J Dermatol* 1995;132:790-4.
454. Verma KK, Mittal R, Manchanda Y. Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2001;81:378-9.
455. Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M, Gandolfo S. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:139-45.
456. Epstein JB, Truelove EL. Topical cyclosporine in a bioadhesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions: an open label clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:532-6.

457. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Brocker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immunosuppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer* 2006;11:6-7.
458. US Food and Drug Administration: FDA Public Health Advisory: Erlidel (pimacrolimus) cream and Protopic (tacrolimus) ointment. Disponible en: <<http://www.fda.gov>>.
459. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007;67:1167-98.
460. Somacarrera ML, Lucas M, Cuervas-Mons V, Hernández G. Oral care planning and handling of immunosuppressed heart, liver and kidney transplant patients. *Spec Care Dent* 1996;16:242-6.